



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



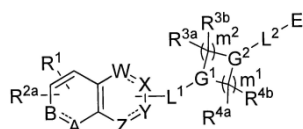
1-0024868

(51)⁷ C07D 239/94; C07D 417/10; C07D 215/46; C07D 215/54; C07D 231/56; C07D 237/28; C07D 401/04; C07D 401/12; C07D 403/04; C07D 403/10; C07D 403/12; C07D 409/04; C07D 409/14; A61K 31/517; A61P 35/00 (13) B

(21) 1-2016-01634 (22) 10/10/2014
(86) PCT/US2014/060036 10/10/2014 (87) WO2015/054572 16/04/2015
(30) 61/889,460 10/10/2013 US; 62/034,619 07/08/2014 US; 62/052,366 18/09/2014 US; 103135318 09/10/2014 TW; 289/2014 09/10/2014 JO
(45) 25/08/2020 389 (43) 26/09/2016 342A
(73) ARAXES PHARMA LLC (US)
11119 North Torrey Pines Road, Suite 125, La Jolla, California 92037, United States of America
(72) LI, Liansheng (CN); FENG, Jun (US); WU, Tao (CN); REN, Pingda (CN); LIU, Yi (US); LIU, Yuan (CN); LONG, Yun, Oliver (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) CHẤT ỨC CHẾ THỂ ĐỘT BIẾN THƯỜNG XUYÊN G12C (GLYXIN-12 THÀNH XYSTEIN) CỦA PROTEIN KRAS VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có hoạt tính dùng làm chất ức chế thể đột biến thường xuyên G12C (từ glyxin-12 thành xystein) của protein KRAS. Hợp chất này có công thức (I) sau:



(I)

hoặc muối được dụng, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó R¹, R^{2a}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, G¹, G², L¹, L², m¹, m², A, B, W, X, Y, Z và E như được xác định trong bản mô tả này. Hợp chất này và dược phẩm chứa hợp chất này là hữu hiệu để điều trị các rối loạn và ức chế sự tăng sinh của quần thể tế bào.

Gen gây ung thư	Kiểu khối u	Tần suất đột biến tích lũy (Tất cả mọi khối u)
Bcr-Abl	90% CML	<1%
EGFR	10% NSCLC	<5%
ALK	5% NSCLC	<1%
B-Raf	66% U melanin	<5%
Flt3	25% AML	<1%
PI3k α	25% vú; 25% nội mạc tử cung; 15% CRC	15–20%
K-Ras	> 80% Tụy; > 40% đại tràng; > 20% phổi	~20%

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập chung đến các hợp chất mới và phương pháp điều chế các hợp chất này và sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất nêu trên làm tác nhân điều trị hoặc phòng ngừa, ví dụ, để điều trị ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

RAS là một nhóm gồm các protein cầu monome liên quan chặt chẽ với nhau chứa 189 axit amin (khối lượng phân tử 21kDa), các protein này có liên quan đến màng sinh chất và liên kết với GDP hoặc GTP. RAS hoạt động dưới dạng một công tắc phân tử. Khi RAS chứa GDP liên kết, nó là nơi dừng nghỉ hoặc vị trí dừng và ở trạng thái "không hoạt động". Đáp ứng lại sự tiếp xúc của tế bào với một số kích thích tăng cường sinh trưởng, RAS được kích thích để trao đổi GDP liên kết của nó với GTP. Bằng liên kết với GTP, RAS được "bật mở" và có khả năng tương tác và kích hoạt các protein khác ("các đích xuôi dòng" của nó). Bản thân protein RAS có rất ít khả năng nội sinh trong việc thủy phân GTP trở lại thành GDP, như vậy quay trở lại chính trạng thái nghỉ. Việc chuyển đổi RAS nghỉ đòi hỏi cần có các protein ngoại sinh được gọi là protein hoạt hóa GTPaza (GAP) mà protein này tương tác với RAS và thúc đẩy sự chuyển hóa GTP thành GDP. Bất kỳ sự đột biến nào trong RAS mà tác động lên khả năng tương tác với GAP hoặc khả năng chuyển hóa GTP trở lại thành GDP của nó đều dẫn đến sự hoạt hóa kéo dài của protein và do đó là tín hiệu lâu dài của tế bào thông báo cho nó tiếp tục sinh trưởng và phân chia. Vì những tín hiệu này dẫn đến sự sinh trưởng và phân chia tế bào, việc truyền tín hiệu RAS quá nhanh rốt cục có thể dẫn đến bệnh ung thư.

Về mặt cấu trúc, các protein RAS chứa vùng G, vùng này chịu trách nhiệm về hoạt tính enzym của RAS - liên kết nucleotit guanin và quá trình thủy phân (phản ứng GTPaza). Nó cũng chứa đoạn kéo dài tận cùng C, được biết là hộp CAAX, đoạn này có thể được sửa đổi sau dịch mã và chịu trách nhiệm hướng đích protein vào màng. Vùng G có kích cỡ xấp xỉ 21 đến 25kDa và chứa vòng liên kết phosphat (vòng P). Vòng P là túi, trong đó các nucleotit được liên kết trong protein, và đây là phần cứng của vùng có các gốc axit amin bảo tồn, đây là các axit amin cần thiết cho liên kết nucleotit và quá trình thủy phân (Glyxin 12, Treonin 26 và Lysin 16). Vùng G cũng chứa các vùng

chuyển đổi gọi là công tắc I (các gốc 30 đến 40) và công tắc II (các gốc 60 đến 76), cả hai vùng này đều là các phần năng động của protein mà chúng thường xuyên được thể hiện ở dạng cơ chế “nạp tải lò xo” do khả năng chuyển đổi giữa trạng thái nghỉ và trạng thái nạp tải của chúng. Tương tác chính là các liên kết hydro được tạo ra bởi Treonin-35 và glyxin-60 với γ -phosphat của GTP để lần lượt duy trì các vùng chuyển đổi Switch 1 và Switch 2 ở cấu hình hoạt động của chúng. Sau khi thủy phân GTP và giải phóng phosphat, hai vùng này suy giảm thành cấu hình GDP không hoạt động.

Các thành viên đáng chú ý nhất của phân họ RAS là HRAS, KRAS và NRAS, chủ yếu liên quan đến nhiều loại ung thư. Tuy nhiên, có nhiều thành viên khác bao gồm DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS và RRAS2.

Các đột biến ở một vùng bất kỳ trong ba dạng tương đồng chính của các gen RAS (HRAS, NRAS, hoặc KRAS) nằm trong số các biến cố thường gặp nhất trong sự hình thành khối u ở người. Khoảng 30% trong số tất cả mọi khối u ở người được phát hiện là mang đột biến nào đó ở các gen RAS. Đáng chú ý, các đột biến KRAS được phát hiện ở 25 đến 30% trong số khối u. Bằng cách so sánh, tỷ lệ đột biến gây ung thư xuất hiện ở các thành viên trong họ NRAS và HRAS thấp hơn nhiều (lần lượt 8% và 3%). Các đột biến KRAS thường gặp nhất được phát hiện tại gốc G12 và G13 trong vòng P và tại gốc Q61.

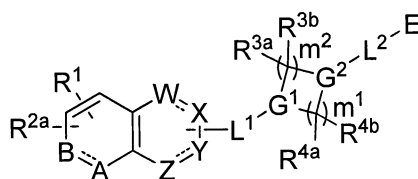
G12C là đột biến thường xuyên của gen KRAS (glyxin-12 thành xystein). Đột biến này đã được phát hiện ở khoảng 13% các trường hợp ung thư, khoảng 43% trong số các trường hợp ung thư phổi và ở hầu như 100% trong bệnh polyp kết hợp với MYH (hội chứng ung thư đại tràng gia đình). Tuy nhiên, việc hướng đích vào gen này bằng các phân tử nhỏ vẫn là một thách thức.

Do đó, tuy đã đạt được nhiều tiến bộ trong lĩnh vực này, song trong lĩnh vực này vẫn có nhu cầu về các hợp chất và phương pháp cải tiến để điều trị bệnh ung thư, ví dụ, bằng cách ức chế KRAS, HRAS hoặc NRAS. Sáng chế đã đáp ứng được nhu cầu này và đạt được các lợi ích liên quan khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến các hợp chất, bao gồm chất đồng phân lập thể, muối dược dụng, chất hỗ biến và tiền dược chất của hợp chất nêu trên, chúng có khả năng điều chỉnh các protein đột biến G12C KRAS, HRAS và/hoặc NRAS. Trong một số tình huống, các hợp chất hoạt động ở dạng các chất ái lực với điện tử mà chúng có khả năng tạo ra liên kết cộng hóa trị với gốc xystein tại vị trí 12 của protein đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS. Sáng chế cũng mô tả phương pháp sử dụng các hợp chất này để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh khác nhau, như bệnh ung thư.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức cấu trúc (I) sau:



(I)

hoặc muối dược dụng, chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể hoặc tiền dược chất của nó, trong đó R^1 , R^{2a} , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , G^1 , G^2 , L^1 , L^2 , m^1 , m^2 , A, B, W, X, Y, Z và E như được xác định trong bản mô tả này. Dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức cấu trúc (I) nêu trên và chất mang dược dụng cũng được đề cập trong các phương án khác nhau khác.

Bản mô tả mô tả phương pháp điều trị ung thư, phương pháp bao gồm bước sử dụng một lượng hữu hiệu của dược phẩm chứa bất kỳ một hoặc nhiều hợp chất có công thức cấu trúc (I) nêu trên cho đối tượng cần điều trị.

Bản mô tả cũng mô tả phương pháp điều chỉnh hoạt tính của protein đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS, phương pháp bao gồm bước cho protein đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS phản ứng với hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức cấu trúc (I). Bản mô tả cũng mô tả phương pháp ức chế quá trình tăng sinh của quần thể tế bào, phương pháp bao gồm bước cho quần thể tế bào tiếp xúc với hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức cấu trúc (I).

Bản mô tả còn mô tả phương pháp điều trị rối loạn được trung gian bởi đột biến

G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS ở đối tượng cần điều trị, phương pháp bao gồm các bước:

xác định xem liệu đối tượng có bị đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS hay không; và

nếu như đối tượng được xác định bị đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS, thì cho đối tượng sử dụng lượng có tác dụng điều trị của dược phẩm chứa bất kỳ một hoặc nhiều hợp chất có công thức cấu trúc (I).

Theo các phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế protein đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS đã được đánh dấu, phương pháp bao gồm bước cho thể đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS phản ứng với hợp chất có công thức cấu trúc (I), để dẫn đến protein G12C của KRAS, HRAS hoặc NRAS đã được đánh dấu.

Các khía cạnh này và khía cạnh khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng khi tham khảo phần mô tả chi tiết sau đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Trong các hình vẽ, số tham chiếu giống nhau để nhận diện các yếu tố giống nhau. Kích thước và các vị trí tương đối của các yếu tố trong các hình vẽ không nhất thiết được vẽ theo tỷ lệ và một số yếu tố này được phóng to và định vị tùy ý để cải thiện khả năng dễ quan sát của hình vẽ. Ngoài ra, hình dạng cụ thể của các yếu tố khi vẽ không được dự định để chuyển tải thông tin bất kỳ về hình dạng thực tế của các yếu tố cụ thể và đã được lựa chọn duy nhất để dễ dàng nhận dạng trong các hình vẽ.

Fig. 1 minh họa hoạt tính enzym của RAS.

Fig. 2 mô tả quá trình truyền tín hiệu của RAS.

Fig. 3 thể hiện một số gen gây ung thư thường gặp, kiểu khối u tương ứng của các gen này và tần suất đột biến tích lũy của chúng (tất cả mọi khối u).

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong phần mô tả sau, các chi tiết cụ thể nhất định được nêu ra nhằm để cung cấp kiến thức đầy đủ về các phương án khác nhau theo sáng chế. Tuy nhiên, người có

hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng, sáng chế có thể được thực hành không cần các chi tiết này.

Trừ khi ngữ cảnh yêu cầu theo cách khác, trong toàn bộ bản mô tả và yêu cầu bảo hộ của sáng chế này, thuật ngữ “bao gồm” và các biến thể của thuật ngữ này, như “bao gồm” và “gồm có” cần được hiểu theo nghĩa mở, gồm cả, tức là “bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở”.

Tham chiếu trong suốt bản mô tả này về “một phương án” hoặc “phương án” có nghĩa là, một dấu hiệu, cấu trúc hoặc đặc điểm cụ thể được mô tả liên quan với phương án được bao gồm trong ít nhất một phương án theo sáng chế. Do đó, việc xuất hiện các câu “theo một phương án” hoặc “theo phương án” ở các vị trí khác nhau trong toàn bộ bản mô tả này không hoàn toàn nhất thiết tham chiếu đến cùng phương án. Ngoài ra, các dấu hiệu, cấu trúc hoặc đặc điểm cụ thể có thể được kết hợp theo cách thích hợp bất kỳ trong một hoặc nhiều phương án.

Trừ khi được xác định theo cách khác, tất cả mọi thuật ngữ khoa học và kỹ thuật sử dụng trong bản mô tả này có ý nghĩa như được hiểu thông thường bởi một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà sáng chế này thuộc về lĩnh vực đó. Như được sử dụng trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ của sáng chế này, dạng số ít “một” và dạng xác định bao gồm cả dạng số nhiều trừ khi ngữ cảnh chỉ rõ theo cách khác.

“Amidinyl” dùng để chỉ gốc của dạng $-(C=NR_a)NR_bR_c$, trong đó mỗi một gốc R_a , R_b và R_c độc lập là H hoặc C_1 - C_6 alkyl.

“Amino” dùng để chỉ gốc $-NH_2$.

“Aminylsulfon” dùng để chỉ gốc $-S(O)_2NH_2$.

“Cacboxy” hoặc “cacboxyl” dùng để chỉ gốc $-CO_2H$.

“Xyano” dùng để chỉ gốc $-CN$.

“Guanidinyl” dùng để chỉ gốc có dạng $-NR_d(C=NR_a)NR_bR_c$, trong đó mỗi một gốc R_a , R_b , R_c và R_d độc lập là H hoặc C_1 - C_6 alkyl.

“Hydroxy” hoặc “hydroxyl” dùng để chỉ gốc $-OH$.

“Imino” dùng để chỉ phần tử thế $=NH$.

“Nitro” dùng để chỉ gốc -NO_2 .

“Oxo” dùng để chỉ phần tử thể =O .

“Thioxo” dùng để chỉ phần tử thể =S .

“Alkyl” dùng để chỉ gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chỉ bao gồm các nguyên tử cacbon và hydro, gốc này là no hoặc không no (tức là, chứa một hoặc nhiều liên kết đôi và/hoặc liên kết ba), có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkyl), tốt hơn 1 đến 8 nguyên tử cacbon ($\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl) hoặc 1 đến 6 nguyên tử cacbon ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl), và gốc này được gắn với phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn, ví dụ, metyl, etyl, *n*-propyl, 1-metyletyl (*iso*-propyl), *n*-butyl, *n*-pentyl, 1,1-dimetyletyl (*t*-butyl), 3-metylhexyl, 2-metylhexyl, etenyl, prop-1-enyl, but-1-enyl, pent-1-enyl, penta-1,4-dienyl, etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, gốc tương tự. Alkyl bao gồm cả các alkenyl (một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon) và alkynyl (một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon như etynyl và gốc tương tự). “Amidinylalkyl” để chỉ nhóm alkyl bao gồm ít nhất một phần tử thể amidinyl. “Guanidinylalkyl” để chỉ nhóm alkyl bao gồm ít nhất một phần tử thể guanidinyl. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm alkyl, amidinylalkyl và/hoặc guanidinylalkyl là được thể tùy ý.

“Alkylen” hoặc “mạch alkylen” để chỉ chuỗi hydrocacbon hóa trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh liên kết phần còn lại của phân tử với nhóm gốc, chỉ bao gồm cacbon và hydro, nhóm này là no hoặc không no (tức là, chứa một hoặc nhiều liên kết đôi và/hoặc liên kết ba), và có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon, ví dụ, metylen, etylen, propylen, *n*-butylen, etenyl, propenylen, *n*-butenylen, propynylen, *n*-butynylen, và nhóm tương tự. Mạch alkylen được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua liên kết đơn hoặc liên kết đôi và với nhóm gốc thông qua liên kết đơn hoặc liên kết đôi. Các điểm gắn kết của mạch alkylen với phần còn lại của phân tử và với nhóm gốc có thể thông qua một cacbon hoặc hai cacbon bất kỳ trong mạch. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, mạch alkylen là được thể tùy ý.

“Alkylxycloalkyl” để chỉ gốc có công thức $\text{-R}_b\text{R}_d$ trong đó R_b là mạch xycloalkyl như được xác định ở đây và R_d là gốc alkyl như được xác định ở trên. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm alkylxycloalkyl là được thể

tùy ý.

“Alkoxy” để chỉ gốc có công thức $-OR_a$ trong đó R_a là gốc alkyl như được xác định ở trên chứa 1 đến 12 nguyên tử cacbon. “Amidinylalkyloxy” để chỉ nhóm alkoxy bao gồm ít nhất một phần tử thể amidinyl trên nhóm alkyl. “Guanidinylalkyloxy” để chỉ nhóm alkoxy bao gồm ít nhất một phần tử thể guanidinyl trên nhóm alkyl. “Alkylcacbonylaminylalkyloxy” để chỉ nhóm alkoxy bao gồm ít nhất một phần tử thể alkylcacbonylaminyl trên nhóm alkyl. “Heteroxyclylalkyloxy” để chỉ nhóm alkoxy bao gồm ít nhất một phần tử thể heteroxyclyl trên nhóm alkyl. “Heteroarylalkyloxy” để chỉ nhóm alkoxy bao gồm ít nhất một phần tử thể heteroaryl trên nhóm alkyl. “Aminylalkyloxy” để chỉ nhóm alkoxy bao gồm ít nhất một phần tử thể có dạng $-NR_aR_b$, trong đó mỗi một gốc R_a và R_b độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl, trên nhóm alkyl. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm alkoxy, amidinylalkyloxy, guanidinylalkyloxy, alkylcacbonylaminyl, heteroxyclylalkyloxy, heteroarylalkyloxy và/hoặc aminylalkyloxy là được thể tùy ý.

“Alkoxyalkyl” để chỉ gốc có công thức $-R_bOR_a$ trong đó R_a là gốc alkyl như được xác định ở trên chứa 1 đến 12 nguyên tử cacbon và R_b là gốc alkyl như được xác định ở trên chứa 1 đến 12 nguyên tử cacbon. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm alkoxyalkyl là được thể tùy ý.

“Alkoxycacbonyl” để chỉ gốc có công thức $-C(=O)OR_a$ trong đó R_a là gốc alkyl như được xác định ở trên chứa 1 đến 12 nguyên tử cacbon. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm alkoxycacbonyl là được thể tùy ý.

“Aryloxy” để chỉ gốc có công thức $-OR_a$ trong đó R_a là gốc aryl như được xác định ở đây. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm aryloxy là được thể tùy ý.

“Alkylaminyl” để chỉ gốc có công thức $-NHR_a$ hoặc $-NR_aR_a$ trong đó mỗi một gốc R_a độc lập là gốc alkyl như được xác định ở trên chứa 1 đến 12 nguyên tử cacbon. Nhóm “haloalkylaminyl” là nhóm alkylaminyl bao gồm ít nhất một phần tử thể halo trên nhóm alkyl. Nhóm “hydroxylalkylaminyl” là nhóm alkylaminyl bao gồm ít nhất một phần tử thể hydroxyl trên nhóm alkyl. Nhóm “amidinylalkylaminyl” là nhóm alkylaminyl bao gồm ít nhất một phần tử thể amidinyl trên nhóm alkyl. Nhóm

“guanidinylalkylaminyl” là nhóm alkylaminyl bao gồm ít nhất một phần tử thể guanidinyl trên nhóm alkyl. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm alkylaminyl, haloalkylaminyl, hydroxylalkylaminyl, amidinylalkylaminyl và/hoặc guanidinylalkylaminyl là được thể tùy ý.

“Aminylalkyl” để chỉ nhóm alkyl bao gồm ít nhất một phần tử thể aminyl ($-NR_aR_b$ trong đó mỗi một gốc R_a và R_b độc lập là H hoặc C_1 - C_6 alkyl). Phần tử thể aminyl có thể nằm ở tại cacbon bậc ba, bậc hai hoặc bậc một. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm aminylalkyl là được thể tùy ý.

“Aminylalkylaminyl” để chỉ gốc có công thức $-NR_aR_b$ trong đó R_a là H hoặc C_1 - C_6 alkyl và R_b là aminylalkyl. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm aminylalkylaminyl là được thể tùy ý.

“Aminylalkoxy” để chỉ gốc có công thức $-OR_aNH_2$ trong đó R_a là alkylen. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm aminylalkoxy là được thể tùy ý.

“Alkylaminylalkoxy” để chỉ gốc có công thức $-OR_aNR_bR_c$ trong đó R_a là alkylen và mỗi một gốc R_b và R_c độc lập là H hoặc C_1 - C_6 alkyl, với điều kiện một trong số R_b hoặc R_c là C_1 - C_6 alkyl. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm alkylaminylalkoxy là được thể tùy ý.

“Alkylcacbonylaminyl” để chỉ gốc có công thức $-NH(C=O)R_a$ trong đó R_a là gốc alkyl như được xác định ở trên chứa 1 đến 12 nguyên tử cacbon. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm alkylcacbonylaminyl là được thể tùy ý. Alkenylcacbonylaminyl là alkylcacbonylaminyl chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Nhóm alkenylcacbonylaminyl là được thể tùy ý.

“Alkylcacbonylaminylalkoxy” để chỉ gốc có công thức $-OR_bNH(C=O)R_a$ trong đó R_a là gốc alkyl như được xác định ở trên chứa 1 đến 12 nguyên tử cacbon và R_b là alkylen. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm alkylcacbonylaminylalkoxy là được thể tùy ý.

“Alkylaminylalkyl” để chỉ nhóm alkyl bao gồm ít nhất một phần tử thể alkylaminyl. Phần tử thể alkylaminyl có thể nằm ở tại cacbon bậc ba, bậc hai hoặc bậc

một. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm alkylaminylalkyl là được thể tùy ý.

“Aminylcarbonyl” để chỉ gốc có công thức $-C(=O)R_aR_b$ trong đó mỗi một gốc R_a và R_b độc lập là H hoặc alkyl. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm aminylcarbonyl là được thể tùy ý.

“Alkylaminylcarbonyl” để chỉ gốc có công thức $-C(=O)NR_aR_b$, trong đó mỗi một gốc R_a và R_b độc lập là H hoặc alkyl, với điều kiện ít nhất một trong số R_a hoặc R_b là alkyl. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm alkylaminylcarbonyl là được thể tùy ý.

“Aminylcarbonylalkyl” để chỉ gốc có công thức $-R_cC(=O)NR_aR_b$, trong đó mỗi một gốc R_a và R_b độc lập là H hoặc alkyl và R_c là alkylen. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm aminylcarbonylalkyl là được thể tùy ý.

“Aminylcarbonylcycloalkyl” để chỉ gốc có công thức $-R_cC(=O)NR_aR_b$, trong đó mỗi một gốc R_a và R_b độc lập là H hoặc alkyl và R_c là cycloalkyl. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm aminylcarbonylcycloalkyl là được thể tùy ý.

“Aryl” dùng để chỉ gốc hệ vòng hydrocarbon bao gồm hydro, từ 6 đến 18 nguyên tử cacbon và ít nhất một vòng thơm. Đối với các mục đích của sáng chế này, gốc aryl là hệ vòng một vòng, hai vòng, ba vòng hoặc bốn vòng, hệ này có thể bao gồm cả các hệ vòng ngưng tụ hoặc có cầu. Các gốc aryl bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, các gốc aryl dẫn xuất từ axenatrien, axenaphtylen, axephenatrien, antraxen, azulen, benzen, crysen, floranten, floren, *as*-indaxen, *s*-indaxen, indan, inden, naphtalen, phenalen, phenantren, pleiaden, pyren, và triphenylen. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, thuật ngữ “aryl” hoặc tiền tố “ar-” (như trong gốc “aralkyl”) được dự định bao gồm cả các gốc aryl mà chúng được thể tùy ý.

“Aralkyl” để chỉ gốc có công thức $-R_b-R_c$ trong đó R_b là mạch alkylen như được xác định ở trên và R_c là một hoặc nhiều gốc aryl như được xác định ở trên, ví dụ, benzyl, diphenylmetyl và gốc tương tự. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm aralkyl là được thể tùy ý.

“Arylalkyloxy” để chỉ gốc có công thức $-OR_b-R_c$ trong đó R_b là mạch alkylen như được xác định ở trên và R_c là một hoặc nhiều gốc aryl như được xác định ở trên, ví dụ, benzyl, diphenylmetyl và gốc tương tự. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm arylalkyloxy là được thể tùy ý.

“Arylalkylaminyl” để chỉ gốc có công thức $-N(R_a)R_b-R_c$ trong đó R_a là H hoặc C_1-C_6 alkyl, R_b là mạch alkylen như được xác định ở trên và R_c là một hoặc nhiều gốc aryl như được xác định ở trên, ví dụ, benzyl, diphenylmetyl và gốc tương tự. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm arylalkylaminyl là được thể tùy ý.

“Cacboxyalkyl” để chỉ gốc có công thức $-R_b-R_c$ trong đó R_b là mạch alkylen như được xác định ở trên và R_c là nhóm cacboxy như được xác định ở trên. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm cacboxyalkyl là được thể tùy ý.

“Xyanoalkyl” để chỉ gốc có công thức $-R_b-R_c$ trong đó R_b là mạch alkylen như được xác định ở trên và R_c là nhóm xyano như được xác định ở trên. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm xyanoalkyl là được thể tùy ý.

“Xycloalkyl” hoặc “nhân cacbon vòng” để chỉ gốc hydrocacbon không thơm ổn định một vòng hoặc nhiều vòng chỉ bao gồm các nguyên tử cacbon và hydro, gốc này có thể bao gồm cả các hệ vòng ngưng tụ hoặc có cầu, có từ 3 đến 15 nguyên tử cacbon, tốt hơn có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon và gốc này là no hoặc không no và được gắn với phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn. Các gốc một vòng bao gồm, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và xyclooctyl. Các gốc nhiều vòng bao gồm, ví dụ, adamantyl, norbornyl, decaliny, 7,7-dimetyl-bixyclo[2.2.1]heptanyl, và vòng tương tự. “Xycloalkenyl” là xycloalkyl bao gồm một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon - cacbon trong vòng. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm xycloalkyl (hoặc xycloalkenyl) là được thể tùy ý.

“Xyanoxycloalkyl” để chỉ gốc có công thức $-R_b-R_c$ trong đó R_b là mạch xycloalkylen và R_c là nhóm xyano như được xác định ở trên. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm xyanoxycloalkyl là được thể tùy ý.

“Xycloalkylaminylcarbonyl” để chỉ gốc có công thức $-C(=O)NR_aR_b$, trong đó mỗi một gốc R_a và R_b độc lập là H hoặc xycloalkyl, với điều kiện ít nhất một trong số R_a hoặc R_b là xycloalkyl. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm xycloalkylaminylcarbonyl là được thể tùy ý.

“Xycloalkylalkyl” để chỉ gốc có công thức $-R_bR_d$ trong đó R_b là mạch alkylen như được xác định ở trên và R_d là gốc xycloalkyl như được xác định ở trên. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm xycloalkylalkyl là được thể tùy ý.

“Ngưng tụ” để chỉ cấu trúc vòng bất kỳ mô tả ở đây được ngưng tụ với cấu trúc vòng hiện tại trong các hợp chất theo sáng chế. Khi vòng ngưng tụ là vòng heteroxyclyl hoặc vòng heteroaryl, bất kỳ nguyên tử cacbon nào trên cấu trúc vòng hiện tại mà trở thành một phần của vòng heteroxyclyl ngưng tụ hoặc vòng heteroaryl ngưng tụ được thay thế bằng nguyên tử nitơ.

“Halo” hoặc “halogen” để chỉ brom, clo, flo hoặc iot.

“Haloalkyl” để chỉ gốc alkyl, như được xác định ở trên, gốc này được thể bằng một hoặc nhiều gốc halo, như được xác định ở trên, ví dụ, triflometyl, diflometyl, triclometyl, 2,2,2-trifloetyl, 1,2-difloetyl, 3-bromo-2-flopropyl, 1,2-dibromoetyl, và gốc tương tự. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm haloalkyl là được thể tùy ý.

“Haloalkoxy” để chỉ gốc có công thức $-OR_a$ trong đó R_a là gốc haloalkyl như được xác định ở đây chứa 1 đến 12 nguyên tử cacbon. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm haloalkoxy là được thể tùy ý.

“Heteroxyclyl” hoặc “vòng dị vòng” để chỉ gốc vòng không thơm ổn định có 3 đến 18 cạnh bao gồm từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon và từ 1 đến 6 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, gốc heteroxyclyl là hệ vòng một vòng, hai vòng, ba vòng hoặc bốn vòng, gốc này có thể bao gồm cả các hệ vòng ngưng tụ hoặc có cầu; và các nguyên tử nitơ, cacbon hoặc lưu huỳnh trong gốc heteroxyclyl được oxy hóa tùy ý; nguyên tử nitơ tùy ý được thể bậc bốn; và gốc heteroxyclyl được bão hòa một phần hoặc

bão hòa hoàn toàn. Các ví dụ về gốc heterocyclyl này bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, dioxolanyl, thienyl[1,3]dithianyl, decahydroisoquinolyl, imidazolynyl, imidazolidynyl, isothiazolidynyl, isoxazolidynyl, morpholynyl, octahydroindolyl, octahydroisoindolyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, oxazolidynyl, piperidinyl, piperazinyl, 4-piperidonyl, pyrrolidinyl, pyrazolidynyl, quinuclidynyl, thiazolidynyl, tetrahydrofuryl, trithianyl, tetrahydropyranlyl, thiomorpholynyl, thiamorpholynyl, 1-oxo-thiomorpholynyl, và 1,1-dioxo-thiomorpholynyl. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này. “Heterocycloxy” để chỉ nhóm heterocyclyl liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua liên kết oxy (-O-). “Heterocyclaminyl” để chỉ nhóm heterocyclyl liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua liên kết nitơ (-NR_a-, trong đó R_a là H hoặc C₁-C₆ alkyl). Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm heterocyclyl, heterocycloxy và/hoặc heterocyclaminyl là được thể tùy ý.

“N-heterocyclyl” để chỉ gốc heterocyclyl như được xác định ở trên chứa ít nhất một nitơ và trong đó điểm gắn kết của gốc heterocyclyl với phần còn lại của phân tử là thông qua nguyên tử nitơ trong gốc heterocyclyl. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm N-heterocyclyl là được thể tùy ý.

“Heterocyclalkyl” để chỉ gốc có công thức -R_bR_c trong đó R_b là mạch alkylen như được xác định ở trên và R_c là gốc heterocyclyl như được xác định ở trên, và nếu như heterocyclyl là heterocyclyl chứa nitơ, thì heterocyclyl tùy ý được gắn với gốc alkyl tại nguyên tử nitơ. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm heterocyclalkyl là được thể tùy ý.

“Heterocyclalkyloxy” để chỉ gốc có công thức -OR_bR_c trong đó R_b là mạch alkylen như được xác định ở trên và R_c là gốc heterocyclyl như được xác định ở trên, và nếu như heterocyclyl là heterocyclyl chứa nitơ, thì heterocyclyl tùy ý được gắn với gốc alkyl tại nguyên tử nitơ. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm heterocyclalkyloxy là được thể tùy ý.

“Heterocyclalkylaminyl” để chỉ gốc có công thức -N(R_c)R_bR_e trong đó R_b là mạch alkylen như được xác định ở trên và R_c là gốc heterocyclyl như được xác định ở trên, và nếu như heterocyclyl là heterocyclyl chứa nitơ, thì heterocyclyl tùy ý được gắn

với gốc alkyl tại nguyên tử nitơ, R_c là H hoặc C_1-C_6 alkyl. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm heterocyclalkyloxy là được thể tùy ý.

“Heteroaryl” để chỉ gốc hệ vòng có 5 đến 14 cạnh bao gồm các nguyên tử hydro, 1 đến 13 nguyên tử cacbon, 1 đến 6 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và ít nhất một vòng thơm. Đối với các mục đích của sáng chế, gốc heteroaryl có thể là hệ vòng một vòng, hai vòng, ba vòng hoặc bốn vòng, hệ này có thể bao gồm cả các hệ vòng ngưng tụ hoặc có cầu; và các nguyên tử nitơ, cacbon hoặc lưu huỳnh trong gốc heteroaryl tùy ý có thể được oxy hóa; nguyên tử nitơ tùy ý có thể được thể bậc bốn. Các ví dụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, azepinyl, acridinyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzindolyl, benzodioxolyl, benzofuranyl, benzooxazolyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzo[*b*][1,4]dioxepinyl, 1,4-benzodioxanyl, benzonaphthofuranyl, benzoxazolyl, benzodioxolyl, benzodioxinyl, benzopyranyl, benzopyranonyl, benzofuranyl, benzofuranonyl, benzothienyl (benzothiophenyl), benzotriazolyl, benzo[4,6]imidazo[1,2-*a*]pyridinyl, carbazolyl, cinnolinyl, dibenzofuranyl, dibenzothiophenyl, furanyl, furanonyl, isothiazolyl, imidazolyl, indazolyl, indolyl, indazolyl, isoindolyl, indolinyl, isoindolinyl, isoquinolyl, indoliziny, isoxazolyl, naphthyridinyl, oxadiazolyl, 2-oxoazepinyl, oxazolyl, oxiranyl, 1-oxidopyridinyl, 1-oxidopyrimidinyl, 1-oxidopyrazinyl, 1-oxidopyridazinyl, 1-phenyl-1*H*-pyrolyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyrolyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, quinolinyl, quinuclidinyl, isoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, thiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, triazinyl, và thiophenyl (tức là thienyl). “Heteroaryloxy” để chỉ nhóm heteroaryl liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua liên kết oxy (-O-). “Heteroarylaminy” để chỉ nhóm heteroaryl liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua liên kết nitơ (-NR_a-, trong đó R_a là H hoặc C_1-C_6 alkyl). Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm heteroaryl, heteroaryloxy và/hoặc heteroarylaminy là được thể tùy ý.

“*N*-heteroaryl” để chỉ gốc heteroaryl như được xác định ở trên chứa ít nhất một nitơ và trong đó điểm gắn kết của gốc heteroaryl với phần còn lại của phân tử là thông qua nguyên tử nitơ trong gốc heteroaryl. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm *N*-heteroaryl là được thể tùy ý.

“Heteroarylalkyl” để chỉ gốc có công thức $-R_bR_f$ trong đó R_b là mạch alkylen như được xác định ở trên và R_f là gốc heteroaryl như được xác định ở trên. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm heteroarylalkyl là được thể tùy ý.

“Heteroarylalkyloxy” để chỉ gốc có công thức $-OR_bR_f$ trong đó R_b là mạch alkylen như được xác định ở trên và R_f là gốc heteroaryl như được xác định ở trên, và nếu như heteroaryl là heteroxyclyl chứa nitơ, thì heteroxyclyl tùy ý được gắn với gốc alkyl tại nguyên tử nitơ. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm heteroarylalkyloxy là được thể tùy ý.

“Heteroarylalkylaminyl” để chỉ gốc có công thức $-NR_cR_bR_f$ trong đó R_b là mạch alkylen như được xác định ở trên và R_f là gốc heteroaryl như được xác định ở trên, và nếu như heteroaryl là heteroxyclyl chứa nitơ, thì heteroxyclyl tùy ý được gắn với gốc alkyl tại nguyên tử nitơ, và R_c là H hoặc C_1-C_6 alkyl. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm heteroarylalkyloxy là được thể tùy ý. “Hydroxylalkyl” để chỉ nhóm alkyl bao gồm ít nhất một phần tử thể hydroxyl. Phần tử thể $-OH$ có thể ở trên nguyên tử cacbon bậc một, bậc hai hoặc bậc ba. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm hydroxylalkyl là được thể tùy ý. “Hydroxylalkylaminyl” là nhóm alkylaminyl bao gồm ít nhất một phần tử thể $-OH$, phần tử này là ở tại cacbon bậc một, bậc hai hoặc bậc ba. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm hydroxylalkylaminyl là được thể tùy ý.

“Thioalkyl” để chỉ gốc có công thức $-SR_a$ trong đó R_a là gốc alkyl như được xác định ở trên chứa 1 đến 12 nguyên tử cacbon. Trừ khi được thông báo cụ thể theo cách khác trong bản mô tả này, nhóm thioalkyl là được thể tùy ý.

Thuật ngữ “được thể” sử dụng ở đây có nghĩa là nhóm bất kỳ trong số các nhóm nêu trên (ví dụ, alkyl, alkylen, alkylxycloalkyl, alkoxy, amidinylalkyloxy, guanidinylalkyloxy, alkylcarbonylaminylalkyloxy, heteroxyclylalkyloxy, heteroarylalkyloxy, aminylalkyloxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, haloalkylaminyl, hydroxylalkylaminyl, amidinylalkylaminyl, guanidinylalkylaminyl, aminylalkyl, aminylalkylaminyl, aminylalkoxy, alkylaminylalkoxy aryloxy, alkylaminyl,

alkylcacbonylaminyl, alkylaminylalkyl, aminylcacbonyl, alkylaminylcacbonyl, alkylcacbonylaminylalkoxy, aminylcacbonylalkyl, aminylcacbonyxycloalkylalkyl, thioalkyl, aryl, aralkyl, arylalkyloxy, arylalkylaminyl, cacboxyalkyl, xyanoalkyl, xycloalkyl, xycloalkyloxy, xycloalkylaminyl, xyanoxycloalkyl, xycloalkylaminylcacbonyl, xycloalkylalkyl, haloalkyl, haloalkoxy, heteroxyclyl, heteroxyclyloxy, heteroxyclylaminyl, *N*-heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclylalkyloxy, heteroxyclylalkylaminyl, heteroaryl, *N*-heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroarylalkyloxy, heteroarylalkylaminyl, hydroxylalkylaminyl và/hoặc hydroxylalkyl) trong đó ít nhất một nguyên tử hydro được thay thế bằng một liên kết với các nguyên tử không phải hydro như, nhưng không bị giới hạn bởi: nguyên tử halogen như F, Cl, Br, và I; nguyên tử oxy trong các nhóm như nhóm hydroxyl, nhóm alkoxy, và nhóm este; nguyên tử lưu huỳnh trong các nhóm như nhóm thiol, nhóm thioalkyl, nhóm sulfon, nhóm sulfonyl, và nhóm sulfoxit; nguyên tử nitơ trong các nhóm như amin, amit, alkylamin, dialkylamin, arylamin, alkylarylamin, diarylamin, *N*-oxit, imit, và enamin; nguyên tử silic trong các nhóm như nhóm trialkylsilyl, nhóm dialkylarylsilyl, nhóm alkyl diarylsilyl, và nhóm triarylsilyl; và các nguyên tử khác loại khác trong các nhóm khác nhau. “Được thế” cũng có nghĩa là nhóm bất kỳ trong số các nhóm nêu trên trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng liên kết bậc cao hơn (ví dụ, liên kết đôi hoặc liên kết ba) với nguyên tử khác loại như oxy trong các nhóm oxo, cacbonyl, cacboxyl, và este; và nitơ trong các nhóm như imin, oxim, hydrazon, và nitril. Ví dụ, “được thế” bao gồm cả nhóm bất kỳ trong số các nhóm nêu trên trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)OR_h$, $-NR_gSO_2R_h$, $-OC(=O)NR_gR_h$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $=NSO_2R_g$, và $-SO_2NR_gR_h$. “Được thế cũng có nghĩa là nhóm bất kỳ trong số các nhóm nêu trên trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$. Trong phần nêu trên, R_g và R_h là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập là hydro, alkyl, alkoxy, alkylaminyl, thioalkyl, aryl, aralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, *N*-heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl, *N*-heteroaryl và/hoặc heteroarylalkyl. “Được thế” còn có nghĩa là nhóm bất kỳ trong số các nhóm nêu trên

trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng một liên kết với nhóm aminyl, xyano, hydroxyl, imino, nitro, oxo, thioxo, halo, alkyl, alkoxy, alkylaminyl, thioalkyl, aryl, aralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, *N*-heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl, *N*-heteroaryl và/hoặc heteroarylalkyl. Ngoài ra, mỗi một trong số các phân tử thể nêu trên cũng có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều trong số các phân tử thể nêu trên.

“Ưa điện tử” hoặc “phần ưa điện tử” là phần bất kỳ có khả năng phản ứng với tác nhân ái nhân (ví dụ, phần có một cặp điện tử duy nhất, tích điện âm, điện âm một phần và/hoặc dư điện tử, ví dụ, nhóm –SH). Các phần ưa điện tử điển hình là nghèo điện tử hoặc bao gồm các nguyên tử mà chúng nghèo điện tử. Theo một số phương án, phần ưa điện tử chứa điện tích dương hoặc điện tích dương một phần, có cấu trúc cộng hưởng chứa điện tích dương hoặc điện tích dương một phần hoặc là phần trong đó, sự chuyển vị hoặc sự phân cực của các điện tử sinh ra một hoặc nhiều nguyên tử chứa điện tích dương hoặc điện tích dương một phần. Theo một số phương án, các hợp chất ưa điện tử bao gồm các liên kết đôi nối tiếp, ví dụ, hợp chất α,β -cacbonyl không no hoặc hợp chất α,β -thiocacbonyl không no.

Thuật ngữ "lượng có hiệu quả" hoặc "lượng có tác dụng điều trị" để chỉ lượng của hợp chất mô tả trong bản mô tả này mà lượng này đủ để thực hiện ứng dụng dự định bao gồm nhưng không bị giới hạn ở ứng dụng điều trị bệnh, như được xác định dưới đây. Lượng có tác dụng điều trị có thể thay đổi tùy thuộc vào ứng dụng điều trị dự định (*in vivo*), hoặc đối tượng và tình trạng bệnh cần được điều trị, ví dụ, thể trọng và tuổi của đối tượng, mức độ nặng của tình trạng bệnh, phương thức sử dụng và yếu tố tương tự, các yếu tố này có thể được xác định một cách dễ dàng bởi một người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực. Thuật ngữ cũng áp dụng đối với liều lượng mà liều lượng này sẽ gây ra một đáp ứng cụ thể ở tế bào đích, ví dụ làm giảm sự kết dính tiểu cầu và/hoặc sự di chuyển tế bào. Liều lượng đặc hiệu sẽ thay đổi tùy thuộc vào các hợp chất cụ thể được chọn, phác đồ phân liều được cho phép, hợp chất này có được sử dụng kết hợp với các hợp chất khác hay không, phân khoảng thời gian sử dụng, loại mô cần sử dụng cho mô này và hệ thống phân phối thuốc mà hợp chất được mang trong đó.

Theo sử dụng ở đây, “việc điều trị” hoặc “điều trị” để chỉ một phương pháp để

thu được các kết quả có lợi hoặc mong muốn đối với bệnh, rối loạn hoặc tình trạng nội khoa bao gồm nhưng không bị giới hạn ở lợi ích điều trị và/hoặc lợi ích phòng ngừa. Lợi ích điều trị có nghĩa là tiết trừ hoặc làm cải thiện rối loạn dự định cần được điều trị. Tương tự, lợi ích điều trị đạt được bằng việc tiết trừ hoặc làm cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng sinh lý kết hợp với rối loạn nằm dưới sao cho, sự cải thiện này được quan sát thấy ở đối tượng, mặc dù đối tượng có thể vẫn còn bị tác động bởi rối loạn này. Theo một số phương án, đối với lợi ích phòng ngừa, được phẩm được dùng cho đối tượng có nguy cơ phát triển một bệnh cụ thể, hoặc cho đối tượng thông báo về một hoặc nhiều triệu chứng sinh lý của bệnh, thậm chí ngay cả việc chẩn đoán bệnh này có thể còn chưa được thực hiện.

“Tác dụng điều trị” theo như được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm cả lợi ích điều trị và/hoặc lợi ích phòng ngừa như được mô tả ở trên. Tác dụng phòng ngừa bao gồm cả làm chậm hoặc loại trừ hẳn sự xuất hiện bệnh hoặc tình trạng bệnh, làm chậm hoặc loại trừ hẳn sự ập đến của các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh, làm chậm, làm dừng hoặc làm đảo ngược sự tiến triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh, hoặc sự phối hợp bất kỳ của các tác dụng nêu trên.

Thuật ngữ “dùng đồng thời” “được dùng cùng với” và các diễn giải tương đương về ngữ pháp, theo sử dụng ở đây, bao gồm việc dùng 2 hoặc nhiều tác nhân cho động vật, bao gồm cả người, sao cho cả tác nhân và/hoặc chất chuyển hóa của chúng đều có mặt đồng thời trong đối tượng. Việc dùng đồng thời bao gồm cả việc dùng đồng thời trong các chế phẩm riêng biệt, dùng tại các thời điểm khác nhau trong các chế phẩm riêng biệt, hoặc dùng trong một chế phẩm, trong đó cả hai tác nhân đều có mặt.

“Muối được dùng” bao gồm cả muối cộng axit và muối cộng bazơ.

“Muối cộng axit được dùng” để chỉ các muối mà vẫn giữ được tính hiệu quả và các đặc tính sinh học của các bazơ tự do mà các bazơ tự do này không có tác dụng sinh học hoặc theo cách khác, không mong muốn và chúng được tạo thành với axit vô cơ như, nhưng không bị giới hạn bởi, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và axit tương tự, và axit hữu cơ như, nhưng không bị giới hạn bởi, axit axetic, axit 2,2-dicloaxetic, axit adipic, axit alginic, axit ascorbic, axit aspartic, axit benzensulfonic, axit benzoic, axit 4-axetamidobenzoic, axit camphoric, axit

camphor-10-sulfonic, axit capric, axit caproic, axit caprylic, axit carbonic, axit xianamic, axit xitric, axit xyclamic, axit dodexylsulfuric, axit etan-1,2-disulfonic, axit etansulfonic, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit formic, axit fumaric, axit galactaric, axit gentisic, axit glucoheptonic, axit gluconic, axit glucuronic, axit glutamic, axit glutaric, axit 2-oxo-glutaric, axit glyxerophosphoric, axit glycolic, axit hipuric, axit isobutyric, axit lactic, axit lactobionic, axit lauric, axit maleic, axit malic, axit malonic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit mucic, axit naphtalen-1,5-disulfonic, axit naphtalen-2-sulfonic, axit 1-hydroxy-2-naphtoic, axit nicotinic, axit oleic, axit orotic, axit oxalic, axit palmitic, axit pamoic, axit propionic, axit pyroglutamic, axit pyruvic, axit salixylic, axit 4-aminosalixylic, axit sebacic, axit stearic, axit suxinic, axit tartaric, axit thioxyanic, axit *p*-toluensulfonic, axit trifloaxetic, axit undexylenic và axit tương tự.

“Muối cộng bazơ được dùng” để chỉ các muối mà vẫn giữ được tính hiệu quả và các đặc tính sinh học của axit tự do, mà chúng có tác dụng về mặt sinh học hoặc theo cách khác là không mong muốn. Các muối này được điều chế từ việc bổ sung bazơ vô cơ hoặc bazơ hữu cơ vào axit tự do. Các muối dẫn xuất từ bazơ vô cơ bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, các muối natri, kali, lithi, amoni, canxi, magie, sắt, kẽm, đồng, mangan, nhôm và muối tương tự. Các muối vô cơ tốt hơn là muối amoni, natri, kali, canxi, và magie. Các muối dẫn xuất từ bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, các muối của amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin được thể bao gồm các amin được thể xuất hiện tự nhiên, amin vòng và các nhựa trao đổi ion bazơ, như amoniac, isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, dietanolamin, etanolamin, deanol, 2-dimetylaminooetanol, 2-dietylaminooetanol, dicyclohexylamin, lysin, arginin, histidin, cafein, procain, hydrabamin, cholin, betain, benetamin, benzathin, etylendiamin, glucosamin, metylglucamin, theobromin, trietanolamin, trometamin, purin, piperazin, piperidin, *N*-etylpiiperidin, nhựa polyamin và tương tự. Các bazơ hữu cơ tốt nhất là isopropylamin, dietylamin, etanolamin, trimetylamin, dicyclohexylamin, cholin và cafein.

Thuật ngữ “chất đối kháng” và “chất ức chế” được sử dụng thay đổi lẫn nhau được, và các thuật ngữ này để chỉ một hợp chất có khả năng ức chế chức năng sinh học của protein đích, bằng cách ức chế hoạt tính hoặc sự biểu hiện của protein, như G12 CKRAS, HRAS hoặc NRAS. Do đó, thuật ngữ “chất đối kháng” và “chất ức chế” được

xác định theo ngữ cảnh về vai trò sinh học của protein đích. Trong khi các chất đối kháng ưu tiên ở đây tương tác theo cách đặc hiệu với (ví dụ, liên kết với) đích, các hợp chất mà ức chế hoạt tính sinh học của protein đích bằng cách tương tác với các thành viên khác của quá trình truyền tín hiệu mà protein đích là một thành viên của quá trình này tốt hơn cũng được bao gồm trong định nghĩa này. Hoạt tính sinh học ưu tiên được ức chế bởi chất đối kháng có liên quan đến sự phát triển, sinh trưởng hoặc lan rộng của khối u.

Thuật ngữ “chất chủ vận” như được sử dụng ở đây để chỉ hợp chất có khả năng khởi động hoặc tăng cường chức năng sinh học của protein đích, bằng cách ức chế hoạt tính hoặc sự biểu hiện của protein đích. Do đó, thuật ngữ “chất chủ vận” được xác định theo ngữ cảnh về vai trò sinh học của polypeptit đích. Trong khi các chất chủ vận ưu tiên ở đây tương tác theo cách đặc hiệu với (ví dụ, liên kết với) đích, các hợp chất mà khởi động hoặc tăng cường hoạt tính sinh học của polypeptit đích bằng cách tương tác với các thành viên khác của quá trình truyền tín hiệu mà polypeptit đích là một thành viên của quá trình này tốt hơn cũng được bao gồm trong định nghĩa này.

Theo sử dụng ở đây, “tác nhân” hoặc “tác nhân có hoạt tính sinh học” để chỉ một hợp chất sinh học, dược chất hoặc hợp chất hóa học hoặc gốc khác. Các ví dụ không giới hạn bao gồm phân tử hữu cơ hoặc vô cơ, đơn phân tử hoặc phân tử phức, peptit, protein, oligonucleotit, kháng thể, dẫn xuất kháng thể, đoạn kháng thể, dẫn xuất vitamin, hydrat cacbon, toxin, hoặc hợp chất hóa trị liệu. Các hợp chất khác nhau có thể được tổng hợp, ví dụ, các phân tử nhỏ và oligome (ví dụ, oligopeptit và oligonucleotit), và hợp chất hữu cơ tổng hợp dựa vào các cấu trúc lõi khác nhau. Ngoài ra, các nguồn tự nhiên khác nhau có thể cung cấp các hợp chất để sàng lọc, như các chất chiết thực vật hoặc động vật, và tương tự.

"Sự dẫn truyền tín hiệu" là một quá trình trong đó, các tín hiệu kích thích hoặc ức chế được truyền vào trong và bên trong tế bào để gây ra đáp ứng bên trong tế bào. Chất điều chỉnh quá trình truyền tín hiệu để chỉ hợp chất điều chỉnh hoạt tính của một hoặc nhiều protein tế bào được lập bản đồ cho cùng quá trình truyền tín hiệu cụ thể. Chất điều chỉnh có thể làm tăng (chất chủ vận) hoặc ức chế (chất đối kháng) hoạt tính của phân tử truyền tín hiệu.

“Tác nhân chống ung thư”, “tác nhân chống khối u” hoặc “tác nhân hóa trị liệu” để chỉ tác nhân bất kỳ hữu dụng trong điều trị tình trạng ung thư. Một nhóm tác nhân ung thư bao gồm các tác nhân hóa trị liệu. “Hóa trị liệu” có nghĩa là sử dụng một hoặc nhiều thuốc hóa trị liệu và/hoặc các tác nhân khác cho bệnh nhân ung thư bằng các phương pháp khác nhau, bao gồm theo đường tĩnh mạch, uống, trong cơ, trong phúc mạc, trong bàng quang, dưới da, qua da, đường miệng, hoặc đường xông hoặc ở dạng viên đặt.

Thuật ngữ “tăng sinh tế bào” để chỉ một hiện tượng trong đó, số lượng tế bào đã thay đổi do kết quả của sự phân chia. Thuật ngữ này cũng bao gồm cả sự sinh trưởng tế bào, trong đó hình thể tế bào đã thay đổi (ví dụ, tăng lên về kích thước) thích hợp với tín hiệu tăng sinh.

Thuật ngữ “ức chế chọn lọc” hoặc “ức chế theo cách chọn lọc” để chỉ tác nhân có hoạt tính sinh học, để chỉ khả năng của tác nhân tốt hơn làm giảm hoạt tính truyền tín hiệu đích so với hoạt tính truyền tín hiệu ngoài đích, thông qua việc tương tác trực tiếp hoặc gián tiếp với đích.

"Đối tượng" để chỉ động vật, như động vật có vú, ví dụ, con người. Các phương pháp mô tả ở đây có thể hữu dụng trong cả áp dụng điều trị cho người và áp dụng trong thú y. Theo một số phương án, đối tượng là động vật có vú và theo một số phương án, đối tượng là người.

“Động vật có vú” bao gồm cả người và động vật nuôi trong gia đình như động vật thí nghiệm và thú cưng trong gia đình (ví dụ, mèo, chó, lợn, gia súc, cừu, dê, ngựa, thỏ), và các động vật không nuôi trong gia đình như động vật hoang dã và tương tự.

“Liệu pháp xạ trị” có nghĩa là cho đối tượng tiếp xúc, sử dụng các phương pháp thông thường và các chế phẩm đã biết đối với người thực hành, với nguồn phóng xạ như nuclit phóng xạ phát ra hạt alpha (ví dụ, nuclit phóng xạ actini và thori), các nguồn phóng xạ truyền năng lượng tuyến tính thấp (LET) (tức là nguồn phóng xạ beta), nguồn phát biến hoán điện tử (ví dụ, stronti-89 và samari-153-EDTMP, hoặc bức xạ năng lượng cao, bao gồm nhưng không giới hạn bởi bức xạ tia X, tia gama và neutron.

“Tác nhân chống ung thư”, “tác nhân chống khối u” hoặc “tác nhân hóa trị liệu”

để chỉ tác nhân bất kỳ hữu dụng trong điều trị tình trạng ung thư. Một nhóm tác nhân ung thư bao gồm các tác nhân hóa trị liệu. “Hóa trị liệu” có nghĩa là sử dụng một hoặc nhiều thuốc hóa trị liệu và/hoặc các tác nhân khác cho bệnh nhân ung thư bằng các phương pháp khác nhau, bao gồm theo đường tĩnh mạch, uống, trong cơ, trong phúc mạc, trong bàng quang, dưới da, qua da, đường miệng, hoặc đường xông hoặc ở dạng viên đặt.

“Tiền dược chất” dự định để chỉ hợp chất mà hợp chất này có thể được chuyển đổi trong các điều kiện sinh lý hoặc bằng cách phân ly trong dung môi thành hợp chất có hoạt tính sinh học được mô tả ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức (I)). Do đó, thuật ngữ “tiền dược chất” để chỉ tiền chất của hợp chất có hoạt tính sinh học mà hợp chất này có tính dược dụng. Theo một số khía cạnh, tiền dược chất không có hoạt tính khi được sử dụng cho đối tượng, nhưng được chuyển đổi *in vivo* thành hợp chất hoạt tính, ví dụ, bằng cách thủy phân. Hợp chất tiền dược chất thường thể hiện nhiều lợi thế về tính hòa tan, khả năng tương thích mô hoặc giải phóng trì hoãn ở động vật có vú (ví dụ, xem trong tài liệu của Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam). Thảo luận về tiền dược chất được cung cấp trong tài liệu của Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, cả hai tài liệu này được kết hợp tham khảo đầy đủ trong sáng chế này. Thuật ngữ “tiền dược chất” cũng được dự định bao gồm chất mang liên kết theo cách cộng hóa trị bất kỳ, tiền dược chất này giải phóng ra hoạt chất trong cơ thể khi tiền dược chất này được dùng cho động vật có vú. Tiền dược chất của hoạt chất, như được mô tả ở đây, điển hình được điều chế bằng cách thay đổi các nhóm chức có mặt trong hoạt chất theo cách sao cho các nhóm thay đổi được tách, trong xử lý thông thường hoặc *in vivo*, ra khỏi hoạt chất gốc. Tiền dược chất bao gồm các hợp chất trong đó, nhóm hydroxy, amino hoặc mercapto được liên kết với nhóm bất kỳ mà, khi tiền chất của hoạt chất được dùng cho động vật có vú, tách ra để lần lượt hình thành nhóm hydroxy tự do, amino tự do hoặc nhóm mercapto tự do. Ví dụ về tiền dược chất bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, các dẫn xuất axetat, format và benzoat của nhóm chức hydroxy, hoặc các dẫn xuất axetamid, formamid và benzamid của nhóm chức amin trong hoạt chất và tương tự.

Thuật ngữ “in vivo” để chỉ một sự kiện diễn ra trong cơ thể của đối tượng.

Sáng chế bộc lộ ở đây cũng dự định bao gồm tất cả các hợp chất được dụng có công thức (I) được đánh dấu đồng vị bằng cách thay thế một hoặc nhiều nguyên tử bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác nhau. Ví dụ về chất đồng vị mà có thể được kết hợp vào các hợp chất được bộc lộ bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, clo, và iot, lần lượt như ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , và ^{125}I . Các hợp chất đã được đánh dấu phóng xạ này có thể được sử dụng giúp để xác định hoặc đánh giá tính hiệu quả của các hợp chất, bằng cách mô tả đặc trưng về, ví dụ, vị trí hoặc phương thức tác động, hoặc ái lực liên kết với vị trí tác động quan trọng về mặt dược lý. Một số hợp chất đánh dấu đồng vị xác định có công thức (I), ví dụ, các hợp chất kết hợp chất đồng vị có hoạt tính phóng xạ, có thể được sử dụng trong các nghiên cứu về phân bố thuốc và/hoặc sự phân bố mô nền. Các chất đồng vị phóng xạ triti, tức là ^3H , và cacbon-14, tức là ^{14}C , đặc biệt hữu dụng cho mục đích này xét theo quan điểm về sự kết hợp dễ dàng và phương tiện phát hiện dễ dàng.

Sự thế bằng các chất đồng vị nặng như đơ-tê-ri, tức là ^2H , có thể có được một số lợi thế trong điều trị nhất định xuất phát từ độ ổn định chuyển hóa cao hơn, ví dụ, chu kỳ bán hủy *in vivo* tăng lên hoặc yêu cầu về liều lượng giảm và do đó, được ưu tiên trong một số tình huống.

Sự thế bằng các chất đồng vị phát positron, như ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O và ^{13}N , có thể hữu dụng trong các nghiên cứu về chụp cắt lớp phát positron (PET) để kiểm tra sự chiếm chỗ của thụ thể nền. Các hợp chất đánh dấu đồng vị có công thức (I) nói chung có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực hoặc bằng các quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong phần điều chế và phân ví dụ được nêu dưới đây sử dụng chất phản ứng đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không đánh dấu được sử dụng trước đây.

Sáng chế bộc lộ ở đây cũng dự định bao gồm các sản phẩm chuyển hóa *in vivo* của các hợp chất được bộc lộ. Các sản phẩm này có thể xuất phát từ, ví dụ, quá trình oxy hóa, khử, thủy phân, amit hóa, este hóa và quá trình tương tự của hợp chất được sử dụng, chủ yếu do các quá trình enzym. Do đó, sáng chế bao gồm cả các hợp chất được tạo ra

bằng quy trình bao gồm bước sử dụng hợp chất theo sáng chế cho động vật có vú trong một gia đoạn thời gian đủ để tạo ra sản phẩm chuyển hóa của nó. Các sản phẩm này điển hình được nhận dạng bằng cách sử dụng hợp chất đánh dấu phóng xạ theo sáng chế với liều lượng có thể phát hiện được cho động vật, như chuột cống, chuột nhắt, chuột lang, khỉ, hoặc cho người, cho phép thời gian đủ để sự chuyển hóa bắt đầu và tách phân lập các sản phẩm chuyển hóa của nó từ nước tiểu, máu hoặc các mẫu sinh học khác.

“Hợp chất ổn định” và “cấu trúc ổn định” dự định để chỉ hợp chất mà nó đủ vững chắc để trải qua quá trình phân lập tới mức độ tinh khiết hữu dụng từ hỗn hợp phản ứng, và phối chế thành tác nhân điều trị hiệu quả.

Các quá trình kết tinh thường tạo ra solvat của hợp chất theo sáng chế. Theo sử dụng ở đây, thuật ngữ “solvat” để chỉ khối kết tập bao gồm một hoặc nhiều phân tử của hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Theo một số phương án, dung môi là nước, nếu solvat là hydrat. Theo cách khác, trong các phương án khác, dung môi là dung môi hữu cơ. Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng hydrat, bao gồm monohydrat, dihydrat, hemihydrat, sesquihydrat, trihydrat, tetrahydrat và tương tự, cũng như các dạng solvat hóa tương ứng. Theo một số khía cạnh, hợp chất theo sáng chế solvat thực, trong khi ở các trường hợp khác, hợp chất theo sáng chế chỉ giữ lại nước ngẫu nhiên hoặc là hỗn hợp của nước cộng với một dung môi ngẫu nhiên nào đó.

“Tùy ý” hoặc “một cách tùy ý” có nghĩa là, sự kiện về các tình huống mô tả sau đó có thể hoặc không thể xuất hiện và việc mô tả bao gồm cả các tình huống, trong đó sự kiện hoặc tình huống nêu trên xuất hiện và các tình huống, trong đó nó không xuất hiện. Ví dụ, “aryl được thế tùy ý” có nghĩa là, gốc aryl có thể hoặc không thể được thế và việc mô tả bao gồm cả các gốc aryl được thế và các gốc aryl không được thế.

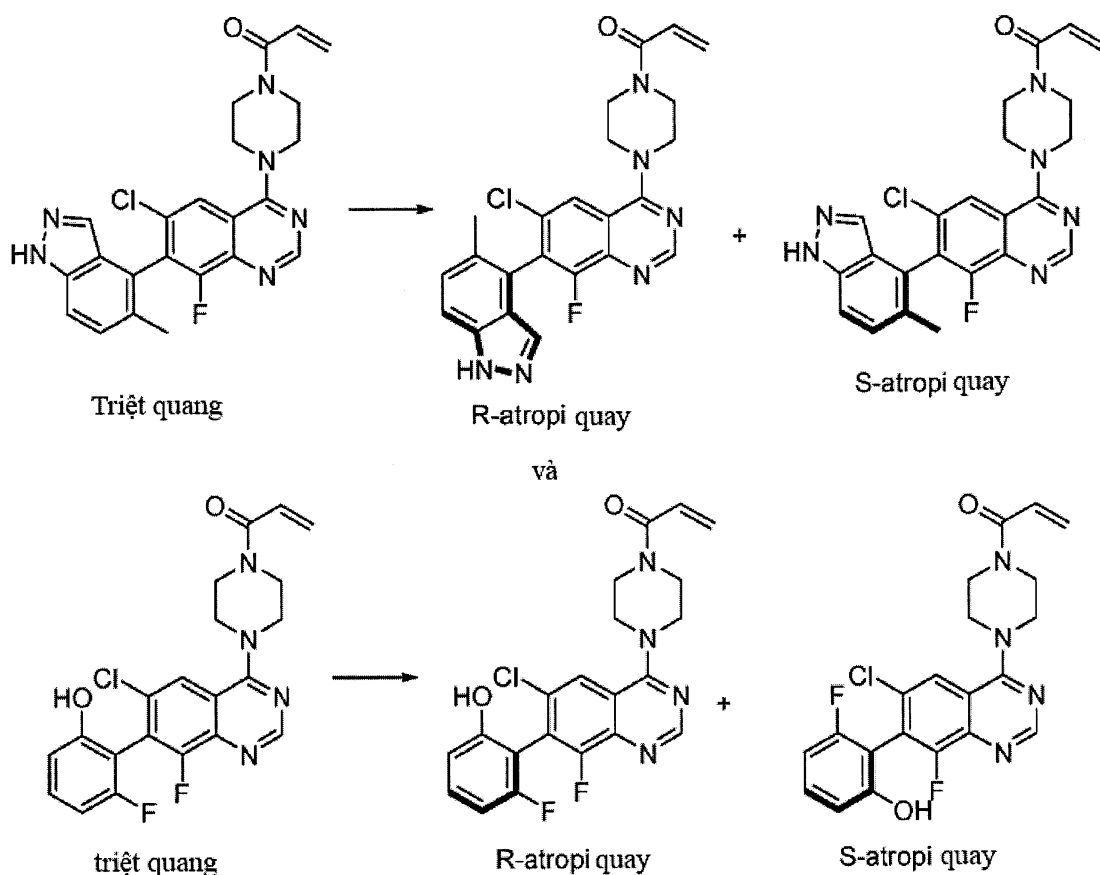
“Dược phẩm” để chỉ sự phối chế của hợp chất theo sáng chế và môi trường thông thường được chấp nhận trong lĩnh vực để phân phối hợp chất có hoạt tính sinh học trong động vật có vú, ví dụ như người. Môi trường như vậy bao gồm tất cả các chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng của nó.

“Chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng” bao gồm nhưng không bị giới hạn ở bất kỳ chất hỗ trợ, chất mang, tá dược, chất trượt, chất tạo ngọt, chất pha loãng, chất bảo quản, chất nhuộm/chất tạo màu, chất gia tăng hương vị, chất hoạt diện,

chất tạo ẩm, chất phân tán, chất tạo huyền phù, chất ổn định, chất tạo đẳng trương, dung môi, hoặc chất nhũ hóa mà các chất này đã được Cơ quan Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (the United States Food and Drug Administration) thông qua là chấp nhận được để sử dụng cho người động vật nuôi trong gia đình.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng nó có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và do đó, có thể làm xuất hiện chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các dạng đồng phân lập thể khác mà về mặt hóa học lập thể tuyệt đối, chúng được xác định ở dạng (*R*)- hoặc (*S*)- hoặc ở dạng (*D*)- hoặc (*L*)- đối với các axit amin. Sáng chế được dự định bao gồm tất cả các chất đồng phân có thể này, cũng như các dạng triệt quang và dạng tinh khiết quang của chúng. Các chất đồng phân hoạt quang (+) và (-), (*R*)- và (*S*)-, hoặc (*D*)- và (*L*)- có thể được điều chế sử dụng các synthon bất đối xứng hoặc chất phản ứng bất đối xứng, hoặc được tách phân giải sử dụng các kỹ thuật thông thường, ví dụ, phương pháp sắc ký và phương pháp kết tinh phân đoạn. Các kỹ thuật thông thường để điều chế/tách phân lập các chất đồng phân đối ảnh riêng biệt bao gồm quá trình tổng hợp bất đối xứng từ tiền chất tinh khiết quang thích hợp hoặc tách phân giải chất triệt quang (hoặc chất triệt quang của muối hoặc dẫn xuất) sử dụng, ví dụ, phương pháp sắc ký lỏng cao áp bất đối xứng (HPLC). Khi các hợp chất mô tả trong bản mô tả này chứa các liên kết đôi olefin hoặc các tâm bất đối xứng hình học khác, và trừ khi được qui định theo cách khác, sáng chế dự định rằng, các hợp chất bao gồm cả các chất đồng phân hình học *E* và *Z*. Tương tự, tất cả các dạng hỗn hợp cũng dự định được bao gồm.

Sáng chế bao gồm tất cả các kiểu đồng phân quay và các trạng thái giới hạn về cấu hình của hợp chất theo sáng chế. Các atropi quay là các chất đồng phân lập thể phát sinh do sự quay bị cản trở xung quanh một liên kết đơn, trong đó những sự chênh lệch về năng lượng do tương tác lập thể hoặc các yếu tố đóng góp khác tạo ra rào cản đối với sự quay mà rào cản này đủ cao để cho phép tách các cấu hình riêng biệt, cũng được bao gồm. Để làm ví dụ, một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng hỗn hợp của các atropi quay hoặc được tinh khiết hoặc làm giàu với sự có mặt của một atropi quay. Ví dụ không giới hạn về các hợp chất mà chúng tồn tại ở dạng atropi quay bao gồm các hợp chất sau:



“Chất đồng phân lập thể” để chỉ hợp chất tạo ra từ cùng các nguyên tử giống nhau được liên kết bởi cùng các liên kết giống nhau nhưng có cấu trúc ba chiều khác nhau, các cấu trúc này không thể thay đổi lẫn nhau được. Sáng chế dự định bao gồm các chất đồng phân lập thể khác nhau và hỗn hợp của chúng và bao gồm cả “các chất đồng phân đối ảnh”, chúng để chỉ hai chất đồng phân lập thể mà các phân tử của chúng là các hình ảnh gương không thể chồng lẫn lên nhau được.

“Chất hỗ biến” để chỉ sự chuyển vị proton từ một nguyên tử này của phân tử sang nguyên tử khác của cùng một phân tử. Sáng chế bao gồm cả các chất hỗ biến của hợp chất nêu trên bất kỳ.

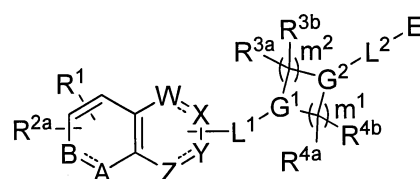
Phương thức đặt tên hóa học và sơ đồ cấu trúc sử dụng ở đây là dạng thay đổi của hệ thống danh pháp I.U.P.A.C., sử dụng chương trình phần mềm ACD/Name Version 9,07 và/hoặc chương trình phần mềm đặt tên ChemDraw Ultra Version 11,0,1 (CambridgeSoft). Đối với các tên hóa học phức hợp sử dụng ở đây, nhóm phân tử thể điển hình được gọi tên trước nhóm mà nó gắn với nhóm này. Ví dụ, xyclopropyletyl bao

gồm khung etyl cùng với nhóm thế xyclopropyl. Ngoại trừ như được mô tả dưới đây, tất cả các liên kết được nhận diện trong các sơ đồ cấu trúc hóa học ở đây, ngoại trừ tất cả các liên kết trên một số nguyên tử cacbon, các nguyên tử này được cho là liên kết với các nguyên tử hydro đủ để hoàn thành hóa trị.

Các hợp chất

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có khả năng liên kết chọn lọc với và/hoặc làm thay đổi protein đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS. Các hợp chất có thể làm thay đổi protein đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS bằng phản ứng với một axit amin. Trong khi không muốn bị ràng buộc về lý thuyết, chủ đơn của đơn này tin rằng, theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế phản ứng chọn lọc với protein đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS bằng cách tạo ra liên kết cộng hóa trị với xystein ở vị trí 12 của protein đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS. Bằng cách liên với Xystine 12, hợp chất theo sáng chế có thể khóa công tắc II của KRAS, HRAS hoặc NRAS đột biến G12C vào giai đoạn bất hoạt. Giai đoạn bất hoạt này có thể khác biệt với các giai đoạn được quan sát đối với KRAS, HRAS hoặc NRAS liên kết với GTP và GDP. Một số hợp chất theo sáng chế cũng có thể có khả năng làm nhiễu loạn cấu hình công tắc I. Một số hợp chất theo sáng chế có thể thiên về sự liên kết của KRAS, HRAS hoặc NRAS với GDP hơn là GTP và do đó, cô lập KRAS, HRAS hoặc NRAS vào trạng thái KRAS, HRAS hoặc NRAS GDP bất hoạt. Vì chất tác động liên kết với KRAS, HRAS hoặc NRAS có tính nhạy cao với cấu hình của công tắc I và II, nên liên kết không thể đảo ngược của các hợp chất này có thể phá vỡ sự truyền tín hiệu xuôi dòng KRAS, HRAS hoặc NRAS.

Như đã lưu ý ở trên, theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề cập đến các hợp chất có hoạt tính làm chất điều chỉnh của protein đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS, các hợp chất này có công thức (I) sau:



(I)

hoặc muối được dụng, chất hồ biến, tiền được chất hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

A là CR^1 , CR^{2b} , NR^7 hoặc S;

B là liên kết, CR^1 hoặc CR^{2c}

mỗi gốc G^1 và G^2 độc lập là N hoặc CH;

mỗi gốc W, X và Y độc lập là N, NR^5 hoặc CR^6 ;

Z là một liên kết, N hoặc CR^6 , hoặc Z là NH khi Y là C=O;

L^1 là một liên kết hoặc NR^7 ;

L^2 là một liên kết hoặc alkylen;

R^1 là H, xyano, halo, CF_3 , C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylaminyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkenyl hoặc C_3 - C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, heteroaryl, aryloxy, heteroaryloxy hoặc aryl;

mỗi gốc R^{2a} , R^{2b} và R^{2c} độc lập là H, halo, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_8 xycloalkyl, heteroaryl hoặc aryl;

gốc R^{3a} và R^{3b} mỗi lần xuất hiện độc lập là H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, halo, xyano, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkynyl, hydroxylalkly, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, xyanoalkyl, cacboxyalkyl, aminylcacbonylalkyl hoặc aminylcacbonyl; hoặc R^{3a} và R^{3b} liên kết với nhau để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng; hoặc R^{3a} là H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, halo, xyano, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkynyl, hydroxylalkly, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, xyanoalkyl, cacboxyalkyl, aminylcacbonylalkyl hoặc aminylcacbonyl, và R^{3b} liên kết với R^{4b} để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng;

gốc R^{4a} và R^{4b} mỗi lần xuất hiện độc lập là H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, halo, xyano, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkynyl, hydroxylalkly, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, xyanoalkyl, cacboxyalkyl, aminylcacbonylalkyl hoặc aminylcacbonyl; hoặc R^{4a} và R^{4b} liên kết với nhau để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng; hoặc R^{4a} là H, -OH, $-NH_2$, $-CO_2H$, halo, xyano, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkynyl, hydroxylalkly, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, xyanoalkyl, cacboxyalkyl, aminylcacbonylalkyl hoặc aminylcacbonyl, và R^{4b} liên kết với R^{3b} để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng;

gốc R^5 mỗi lần xuất hiện độc lập là H, C_1 - C_6 alkyl hoặc là một liên kết với L^1 ;

gốc R^6 mỗi lần xuất hiện độc lập là H, oxo, xyano, xyanoalkyl, amino, aminylalkyl, aminylalkylaminyl, aminylcarbonyl, aminylsulfonyl, $-CO_2NR^aR^b$, trong đó R^a và R^b , mỗi gốc độc lập là H hoặc C_1 - C_6 alkyl hoặc R^a và R^b liên kết với nhau để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng, alkylaminyl, haloalkylaminyl, hydroxylalkylaminyl, amindinylalkyl, amidinylalkoxy, amindinylalkylaminyl, guanidinylalkyl, guanidinylalkoxy, guanidinylalkylaminyl, C_1 - C_6 alkoxy, aminylalkoxy, alkylcarbonylaminylalkoxy, C_1 - C_6 alkyl, heterocyclyl, heterocycloxy, heterocyclylalkoxy, heterocyclylaminyl, heterocyclylalkylaminyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkoxy, heteroarylaminyl, heteroarylalkylaminyl, aryl, aryloxy, arylaminyl, arylalkylaminyl, arylalkoxy hoặc là một liên kết với L^1 ;

R^7 là H hoặc C_1 - C_6 alkyl;

mỗi một m^1 và m^2 độc lập là 1, 2 hoặc 3;

---- để chỉ liên kết đơn hoặc liên kết đôi sao cho tất cả mọi hóa trị đều được thỏa mãn; và

E là phần ưa điện tử có khả năng tạo ra liên kết cộng hóa trị với gốc xystein tại vị trí 12 của protein đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS,

trong đó, ít nhất một trong số W, X, Y hoặc Z là CR^6 trong đó, R^6 là một liên kết với L^1 , và

với điều kiện khi R^1 , R^{2a} , R^{2b} và R^{2c} tất cả được chọn độc lập từ H và halo, thì cả X và Z đều là N và ít nhất một trong số R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} hoặc R^{4b} không phải là H, và với điều kiện ít nhất một trong số R^{2a} , R^{2b} hoặc R^{2c} không phải là H khi R^1 là pyridyl.

Theo một số phương án khác của hợp chất (I):

A là CR^1 , CR^{2b} , NR^7 hoặc S;

B là liên kết, CR^1 hoặc CR^{2c}

mỗi gốc G^1 và G^2 độc lập là N hoặc CH;

mỗi gốc W, X và Y độc lập là N, NR^5 hoặc CR^6 ;

Z là một liên kết, N hoặc CR^{6a} hoặc Z là NH khi Y là C=O;

L^1 là một liên kết hoặc NR^7 ;

L^2 là một liên kết hoặc alkylen;

R^1 là heteroxyclyl, heteroaryl hoặc aryl;

mỗi gốc R^{2a} , R^{2b} và R^{2C} độc lập là H, halo, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_8 xycloalkyl, heteroaryl hoặc aryl;

gốc R^{3a} và R^{3b} mỗi lần xuất hiện độc lập là H, -OH, - NH_2 , - CO_2H , halo, xyano, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkynyl, hydroxylalkly, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, xyanoalkyl, cacboxyalkyl, aminylcacbonylalkyl hoặc aminylcacbonyl; hoặc R^{3a} và R^{3b} liên kết với nhau để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng; hoặc R^{3a} là H, -OH, - NH_2 , - CO_2H , halo, xyano, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkynyl, hydroxylalkly, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, xyanoalkyl, cacboxyalkyl, aminylcacbonylalkyl hoặc aminylcacbonyl, và R^{3b} liên kết với R^{4b} để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng;

gốc R^{4a} và R^{4b} mỗi lần xuất hiện độc lập là H, -OH, - NH_2 , - CO_2H , halo, xyano, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkynyl, hydroxylalkly, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, xyanoalkyl, cacboxyalkyl, aminylcacbonylalkyl hoặc aminylcacbonyl; hoặc R^{4a} và R^{4b} liên kết với nhau để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng; hoặc R^{4a} là H, -OH, - NH_2 , - CO_2H , halo, xyano, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkynyl, hydroxylalkly, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, xyanoalkyl, cacboxyalkyl, aminylcacbonylalkyl hoặc aminylcacbonyl, và R^{4b} liên kết với R^{3b} để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng;

gốc R^5 mỗi lần xuất hiện độc lập là H, C_1 - C_6 alkyl hoặc là một liên kết với L^1 ;

gốc R^6 mỗi lần xuất hiện độc lập là H, oxo, xyano, xyanoalkyl, amino, aminylalkyl, aminylalkylaminyl, aminylcacbonyl, aminylsulfonyl, - $CO_2NR^aR^b$, trong đó R^a và R^b , mỗi gốc độc lập là H hoặc C_1 - C_6 alkyl hoặc R^a và R^b liên kết với nhau để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng, alkylaminyl, haloalkylaminyl, hydroxylalkylaminyl, amindinylalkyl, amidinylalkoxy, amindinylalkylaminyl, guanidinylalkyl, guanidinylalkoxy, guanidinylalkylaminyl, C_1 - C_6 alkoxy, aminylalkoxy, alkylaminylalkoxy alkylcacbonylaminylalkoxy, C_1 - C_6 alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyloxy, heteroxyclylalkyloxy, heteroxyclylaminyl, heteroxyclylalkylaminyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyloxy,

heteroarylaminyl, heteroarylalkylaminyl, aryl, aryloxy, arylaminyl, arylalkylaminyl, arylalkyloxy hoặc là một liên kết với L^1 ;

R^{6a} là H, alkyl hoặc là một liên kết với L^1 ;

R^7 là H hoặc C_1-C_6 alkyl

mỗi một m^1 và m^2 độc lập là 1, 2 hoặc 3;

----- để chỉ liên kết đơn hoặc liên kết đôi sao cho tất cả mọi hóa trị đều được thỏa mãn; và

E là phần ưa điện tử có khả năng tạo ra liên kết cộng hóa trị với gốc xystein tại vị trí 12 của protein đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS,

trong đó, ít nhất một trong số W, X, Y hoặc Z là CR^6 trong đó, R^6 là một liên kết với L^1 hoặc ít nhất một trong số W, X hoặc Y là NR^5 , trong đó R^5 là một liên kết với L^1 , và

với điều kiện một trong số R^{2a} , R^{2b} hoặc R^{2c} không phải là H khi R^1 là pyridyl.

Theo một phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, R^1 là aryl. Theo các phương án khác, R^1 là heteroxycyl. Theo các phương án khác, R^1 là heteroaryl, với điều kiện ít nhất một trong số R^{2a} , R^{2b} hoặc R^{2c} không phải là H khi R^1 là pyridyl. Theo một số phương án khác, C_1-C_6 haloalkyl là CF_3 .

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), liên kết giữa W và X là liên kết đôi. Theo các phương án khác, liên kết giữa Y và Z là liên kết đôi. Theo các phương án khác nữa, liên kết giữa A và B là liên kết đôi. Theo các phương án khác nữa, mỗi một liên kết giữa W và X, Y và Z và A và B là liên kết đôi.

Theo một số phương án khác, Z là một liên kết, N hoặc CR^6 . Theo một số phương án, Z là một liên kết, N hoặc CR^{6a} , trong đó R^{6a} là H, alkyl hoặc là một liên kết với L^1 . Theo các phương án khác, Z là NH khi Y là C=O

Theo một số phương án khác nữa của hợp chất có công thức (I) nêu trên:

A là CR^1 , CR^{2b} , NR^7 hoặc S;

B là liên kết, CR^1 hoặc CR^{2c}

mỗi gốc G^1 và G^2 độc lập là N hoặc CH;

mỗi gốc W, X và Y độc lập là N, NR^5 hoặc CR^6 ;

Z là một liên kết, N hoặc CR^6 ;

L^1 là một liên kết hoặc NR^7 ;

L^2 là một liên kết hoặc alkylen;

R^1 là H, xyano, halo, heteroxyclyl, heteroaryl, aryloxy hoặc aryl;

R^{2a} , R^{2b} và R^{2C} mỗi gốc độc lập là H, halo, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl C_3 - C_8 xycloalkyl hoặc aryl;

gốc R^{3a} và R^{3b} mỗi lần xuất hiện độc lập là H, -OH, - NH_2 , - CO_2H , halo, xyano, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkynyl, hydroxylalkly, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, xyanoalkyl, cacboxyalkyl, aminylcacbonylalkyl hoặc aminylcacbonyl; hoặc R^{3a} và R^{3b} liên kết với nhau để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng; hoặc R^{3a} là H, -OH, - NH_2 , - CO_2H , halo, xyano, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkynyl, hydroxylalkly, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, xyanoalkyl, cacboxyalkyl, aminylcacbonylalkyl hoặc aminylcacbonyl, và R^{3b} liên kết với R^{4b} để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng;

gốc R^{4a} và R^{4b} mỗi lần xuất hiện độc lập là H, -OH, - NH_2 , - CO_2H , halo, xyano, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkynyl, hydroxylalkly, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, xyanoalkyl, cacboxyalkyl, aminylcacbonylalkyl hoặc aminylcacbonyl; hoặc R^{4a} và R^{4b} liên kết với nhau để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng; hoặc R^{4a} là H, -OH, - NH_2 , - CO_2H , halo, xyano, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkynyl, hydroxylalkly, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, xyanoalkyl, cacboxyalkyl, aminylcacbonylalkyl hoặc aminylcacbonyl, và R^{4b} liên kết với R^{3b} để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng;

R^5 và R^7 mỗi gốc độc lập là H hoặc C_1 - C_6 alkyl;

gốc R^6 mỗi lần xuất hiện độc lập là H, oxo, xyano, xyanoalkyl, amino, aminylcacbonyl, alkylaminyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkyl hoặc là một liên kết với L^1 ;

mỗi một m^1 và m^2 độc lập là 1, 2 hoặc 3;

---- để chỉ liên kết đơn hoặc liên kết đôi sao cho tất cả mọi hóa trị đều được thỏa mãn; và

E là phần ưa điện tử có khả năng tạo ra liên kết cộng hóa trị với gốc xystein tại vị trí 12 của protein đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS,

trong đó, ít nhất một trong số W, X, Y hoặc Z là CR⁶ trong đó, R⁶ là một liên kết với L¹, và

với điều kiện khi R¹, R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} tất cả được chọn độc lập từ H và halo, thì cả X và Z đều là N và ít nhất một trong số R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} hoặc R^{4b} không phải là H, và với điều kiện ít nhất một trong số R^{2a}, R^{2b} hoặc R^{2c} không phải là H khi R¹ là pyridyl.

Theo một số phương án khác của hợp chất có công thức (I) nêu trên:

A là CR^{2b}, NR⁷ hoặc S;

B là một liên kết hoặc CR^{2c}

mỗi gốc G¹ và G² độc lập là N hoặc CH;

mỗi gốc W, X và Y độc lập là N, NR⁵ hoặc CR⁶;

Z là một liên kết, N hoặc CR⁶;

L¹ là một liên kết hoặc NR⁷;

L² là một liên kết hoặc alkylen;

R¹ là xyano, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylaminy, C₃-C₈ xycloalkyl, C₁-C₆alkenyl hoặc C₃-C₈ xycloalkenyl, heteroxyclyl hoặc aryl;

mỗi gốc R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} độc lập là H, halo, C₁-C₆alkyl hoặc C₃-C₈ xycloalkyl;

gốc R^{3a} và R^{3b} mỗi lần xuất hiện độc lập là H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, xyano, hydroxylalkly, aminylalkyl, xyanoalkyl, cacboxyalkyl hoặc aminylcacbonyl; hoặc R^{3a} và R^{3b} liên kết với nhau để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng; hoặc R^{3a} là H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, xyano, hydroxylalkly, aminylalkyl, xyanoalkyl, cacboxyalkyl hoặc aminylcacbonyl, và R^{3b} liên kết với R^{4b} để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng;

gốc R^{4a} và R^{4b} mỗi lần xuất hiện độc lập là H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, xyano, hydroxylalkly, aminylalkyl, xyanoalkyl, cacboxyalkyl hoặc aminylcacbonyl; hoặc R^{4a} và R^{4b} liên kết với nhau để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng; hoặc R^{4a} là

H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, xyano, hydroxylalkyl, aminylalkyl, xyanoalkyl, cacboxyalkyl hoặc aminylcacbonyl, và R^{4b} liên kết với R^{3b} để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng;

mỗi gốc R⁵ và R⁷ độc lập là H hoặc C₁-C₆alkyl;

gốc R⁶ mỗi lần xuất hiện độc lập là H, xyano, amino, alkylaminyl, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkyl hoặc là một liên kết với L¹;

mỗi một m¹ và m² độc lập là 1, 2 hoặc 3;

---- để chỉ liên kết đơn hoặc liên kết đôi sao cho tất cả mọi hóa trị đều được thỏa mãn; và

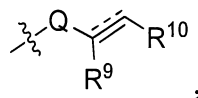
E là phần ưa điện tử có khả năng tạo ra liên kết cộng hóa trị với gốc xystein tại vị trí 12 của protein đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS,

trong đó, ít nhất một trong số W, X hoặc Y là CR⁶ trong đó, R⁶ là một liên kết với L¹.

Theo các phương án khác của hợp chất có công thức (I) nêu trên, R¹ là H, xyano, halo, heteroxyclyl, heteroaryl, aryloxy hoặc aryl.

Cấu trúc của E không bị giới hạn một cách cụ thể, miễn là nó có khả năng tạo ra liên kết cộng hóa trị với một gốc ái nhân, như gốc xystein tại vị trí 12 của protein đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS. Do đó, các phần mà có khả năng phản ứng với (ví dụ, bằng cách hình thành liên kết cộng hóa trị) gốc ái nhân là được ưu tiên. Theo một số phương án, E có khả năng phản ứng theo cách cộng liên hợp (ví dụ, 1,4-cộng liên hợp) với gốc ái nhân có tính phản ứng thích hợp. Theo một số phương án, E bao gồm các liên kết pi liên hợp, sao cho sự chuyển vị của các electron dẫn đến ít nhất một nguyên tử (ví dụ, nguyên tử cacbon) có điện tích dương, điện tích dương một phần hoặc liên kết phân cực. Theo các phương án khác, E bao gồm một hoặc nhiều liên kết, trong đó độ điện âm của hai nguyên tử tạo thành liên kết đủ khác nhau sao cho phần mang điện tích dương (ví dụ, bằng sự phân cực của liên kết) nằm ở trên một trong số các nguyên tử, ví dụ, trên nguyên tử cacbon. Phần E bao gồm liên kết cacbon-halogen, liên kết cacbon-oxy hoặc liên kết cacbon với các nhóm rời chuyển khác nhau đã biết trong lĩnh vực là ví dụ minh họa về các phần E như vậy.

Theo một số phương án của phần nêu trên, E có công thức sau:



trong đó:

$\equiv$ là liên kết đôi hoặc liên kết ba;

Q là $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{NR}^{8'})-$, $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$ hoặc $-\text{NR}^8\text{S}(=\text{O})_2-$;

R^8 là H, C_1 - C_6 alkyl hoặc hydroxylalkyl;

$\text{R}^{8'}$ là H, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$ hoặc C_1 - C_6 alkyl; và

khi $\equiv$ là liên kết đôi, thì mỗi gốc R^9 và R^{10} độc lập là H, xyano, cacboxyl, C_1 - C_6 alkyl, alkoxyacetyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, hoặc hydroxylalkyl hoặc R^9 và R^{10} liên kết với nhau để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng;

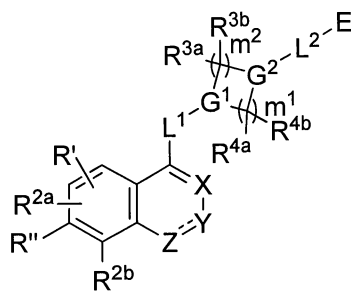
khi $\equiv$ là liên kết ba; thì R^9 không có mặt và R^{10} là H, C_1 - C_6 alkyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl hoặc hydroxylalkyl.

Theo một số phương án, khi $\equiv$ là liên kết đôi, thì mỗi gốc R^9 và R^{10} độc lập là H, xyano, C_1 - C_6 alkyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, hoặc hydroxylalkyl hoặc R^9 và R^{10} liên kết với nhau để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng.

Theo một phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, Q là $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$ hoặc $-\text{NR}^8\text{S}(=\text{O})_2-$.

Theo một số phương án khác trong số các phương án nêu trên, Q là $\text{C}(=\text{NR}^{8'})-$, trong đó $\text{R}^{8'}$ là H, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$ hoặc C_1 - C_6 alkyl. Ví dụ, theo một số phương án, $\text{R}^{8'}$ là H. Theo các phương án khác, $\text{R}^{8'}$ là $-\text{CN}$. Theo các phương án khác, $\text{R}^{8'}$ là $-\text{OH}$.

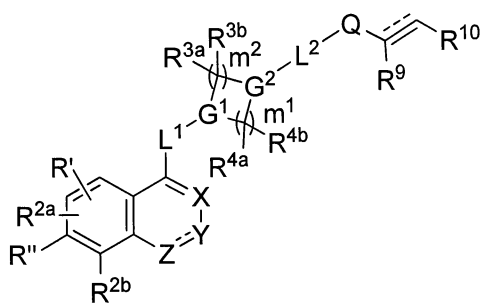
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I') sau:



(I'),

trong đó, R' là R¹ và R'' là R^{2c} hoặc R' là H và R'' là R¹.

Theo các phương án khác, hợp chất có công thức (I'a) sau:



(I'a)

trong đó:

$\equiv$ là liên kết đôi hoặc liên kết ba;

Q là $-C(=O)-$, $-C(=NR^8)-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ hoặc $-NR^8S(=O)_2-$;

R⁸ là H, C₁-C₆alkyl hoặc hydroxylalkyl;

R⁸ là H, -OH, -CN hoặc C₁-C₆alkyl;

khi $\equiv$ là liên kết đôi, thì mỗi gốc R⁹ và R¹⁰ độc lập là H, xyano, cacboxyl, C₁-C₆alkyl, alkoxycacboxyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, heteroaryl hoặc hydroxylalkyl hoặc R⁹ và R¹⁰ liên kết với nhau để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng;

khi $\equiv$ là liên kết ba, thì R⁹ không có mặt và R¹⁰ là H, C₁-C₆alkyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl hoặc hydroxylalkyl; và

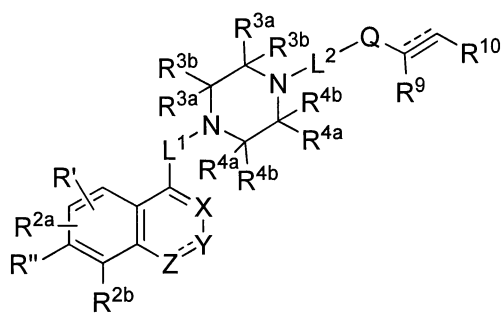
R' là R¹ và R'' là R^{2c} hoặc R' là H và R'' là R¹.

Theo một phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên của hợp chất (I'a),

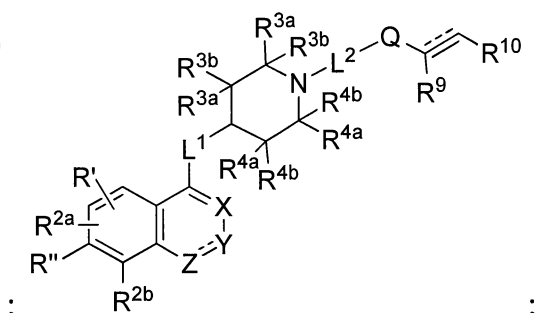
Q là $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$ hoặc $-\text{NR}^8\text{S}(=\text{O})_2-$.

Theo một số phương án khác trong số các phương án nêu trên của hợp chất (I'a), Q là $\text{C}(=\text{NR}^8)-$, trong đó R^8 là H, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$ hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$. Ví dụ, theo một số phương án, R^8 là H. Theo các phương án khác, R^8 là $-\text{CN}$. Theo các phương án khác, R^8 là $-\text{OH}$.

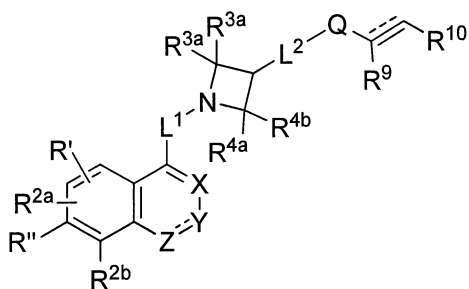
Theo các phương án khác nữa của các hợp chất nêu trên, các hợp chất có một trong số các công thức (I'b), (I'c), (I'd) hoặc (I'e) sau:



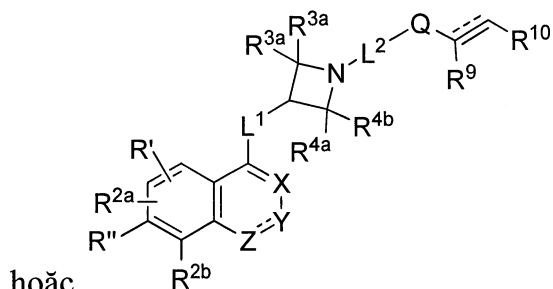
(I'b)



(I'c)

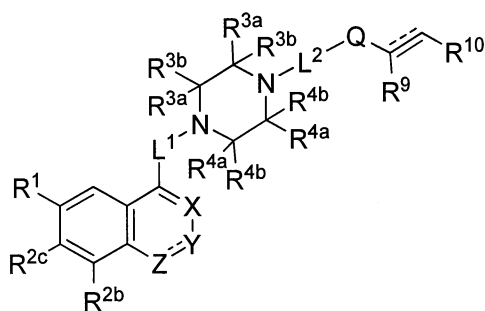


(I'd)

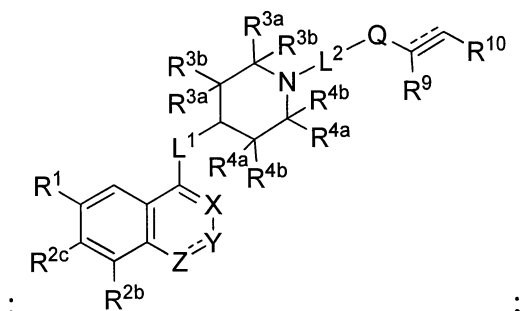


(I'e)

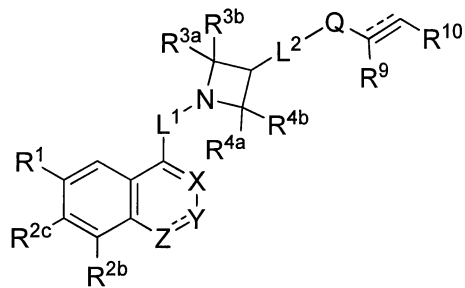
Theo các phương án khác nữa, hợp chất có một trong các công thức (I'f), (I'g), (I'h) hoặc (I'i) sau:



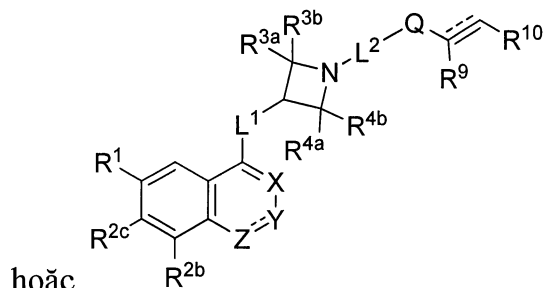
(I'f)



(I'g)



(I'h)

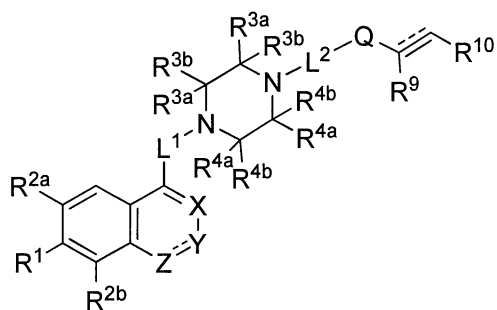


hoặc

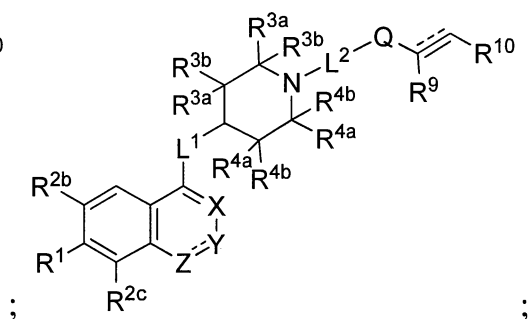
(I'i)

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I'f), (I'g), (I'h) hoặc (I'i), R^1 là aryl và mỗi một R^{2c} và R^{2b} được chọn độc lập từ H và halo, ví dụ, theo một số phương án khác, R^1 là aryl và R^{2c} và R^{2b} được chọn độc lập từ halo.

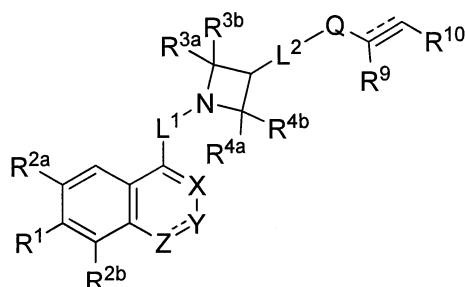
Theo các phương án khác, hợp chất có một trong số các công thức (I'j), (I'k), (I'l) hoặc (I'm) sau:



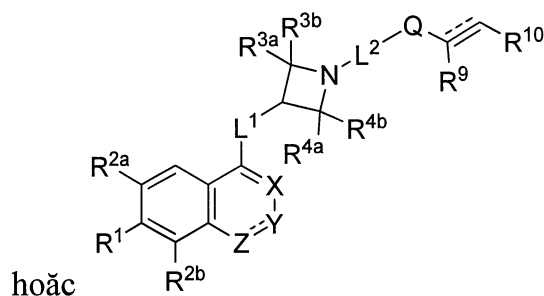
(I'j)



(I'k)



(I'l)

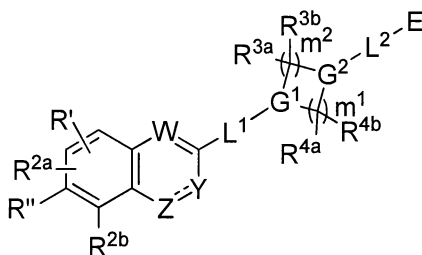


hoặc

(I'm)

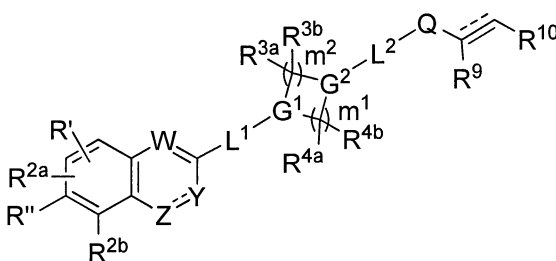
Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I'j), (I'k), (I'l) hoặc (I'm), R^1 là aryl và R^{2a} và R^{2b} được chọn độc lập từ H và halo, ví dụ, theo một số phương án khác, R^1 là aryl và R^{2a} và R^{2b} được chọn độc lập từ halo.

Theo các phương án khác, hợp chất có công thức (I'') sau:



(I''),

trong đó, R' là R¹ và R'' là R^{2c} hoặc R' là H và R'' là R¹. Ví dụ, theo một số phương án, hợp chất có công thức (I''a) sau:



(I''a)

trong đó:

$\equiv$ là liên kết đôi hoặc liên kết ba;

Q là $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{NR}^8)-$, $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$ hoặc $-\text{NR}^8\text{S}(=\text{O})_2-$;

R⁸ là H, C₁-C₆alkyl hoặc hydroxylalkyl;

R^{8'} là H, -OH, -CN hoặc C₁-C₆alkyl;

khi $\equiv$ là liên kết đôi, thì mỗi gốc R⁹ và R¹⁰ độc lập là H, xyano, cacboxyl, C₁-C₆alkyl, alkoxycarbonyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, heteroaryl hoặc hydroxylalkyl hoặc R⁹ và R¹⁰ liên kết với nhau để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng;

khi $\equiv$ là liên kết ba, thì R⁹ không có mặt và R¹⁰ là H, C₁-C₆alkyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl hoặc hydroxylalkyl; và

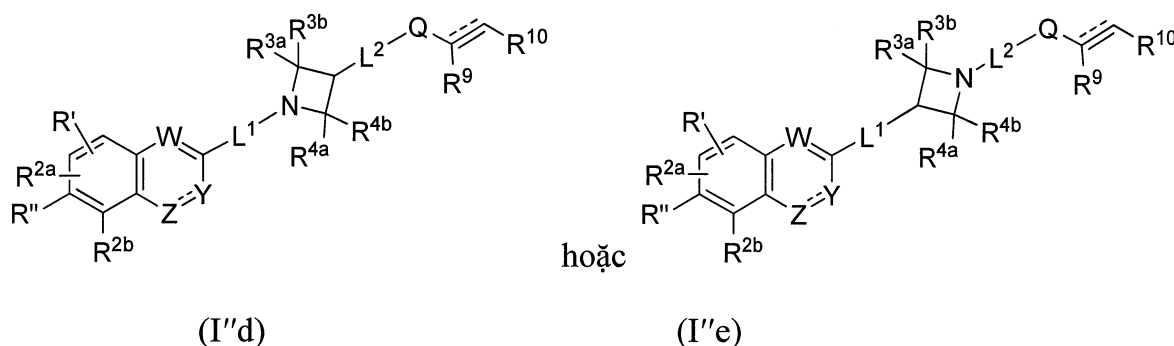
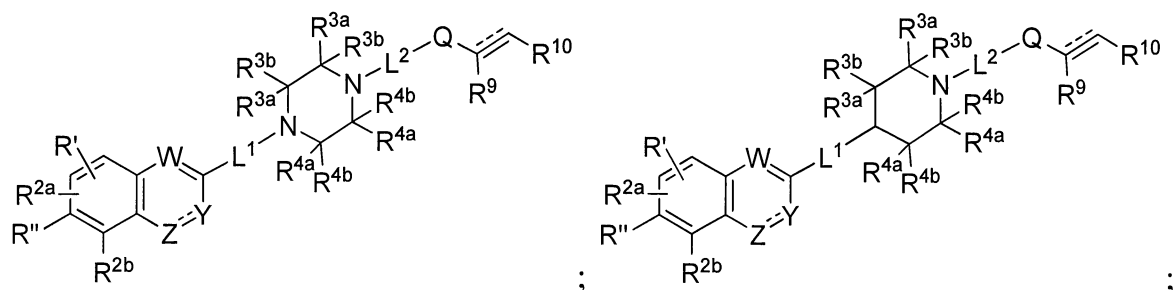
R' là R¹ và R'' là R^{2c} hoặc R' là H và R'' là R¹.

Theo một phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên của hợp chất (I''a), Q là Q là $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$ hoặc $-\text{NR}^8\text{S}(=\text{O})_2-$.

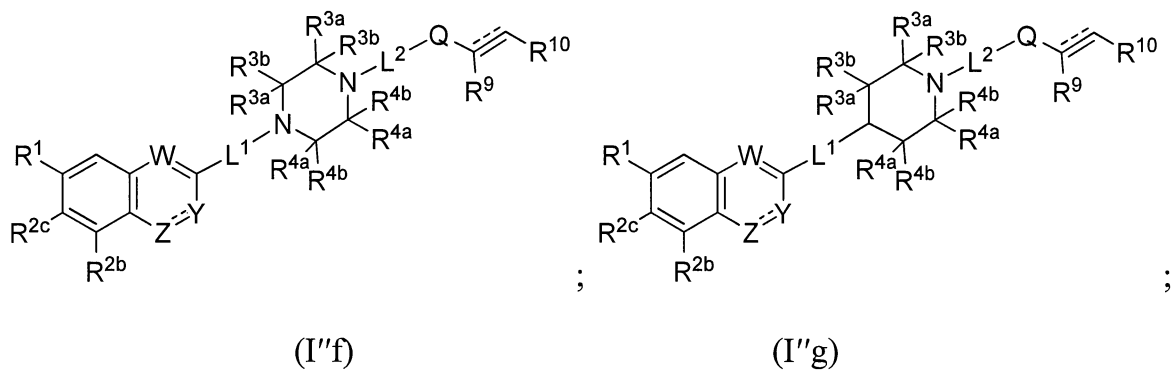
Theo một số phương án khác trong số các phương án nêu trên của hợp chất (I''a),

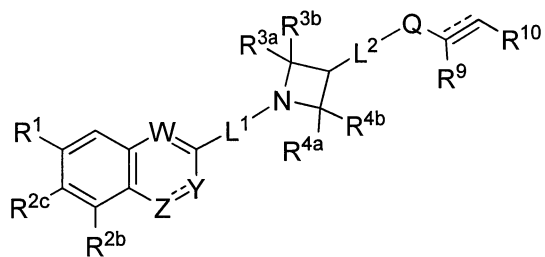
Q là $C(=NR^{8'})-$, trong đó $R^{8'}$ là H, -OH, -CN hoặc C_1-C_6 alkyl. Ví dụ, theo một số phương án, $R^{8'}$ là H. Theo các phương án khác, $R^{8'}$ là -CN. Theo các phương án khác, $R^{8'}$ là -OH.

Theo các phương án khác, hợp chất có một trong các công thức (I''b), (I''c), (I''d) hoặc (I''e) sau:



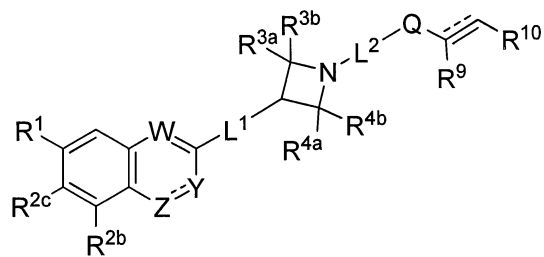
Theo các phương án khác, hợp chất có một trong các công thức (I''f), (I''g), (I''h) hoặc (I''i) sau:





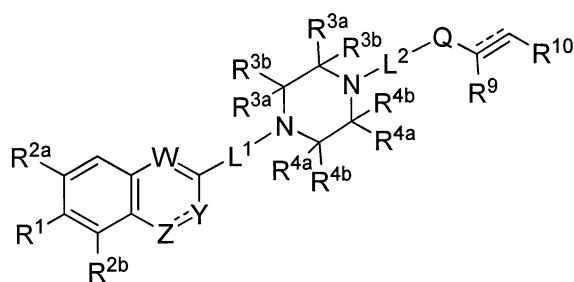
(I'h)

hoặc

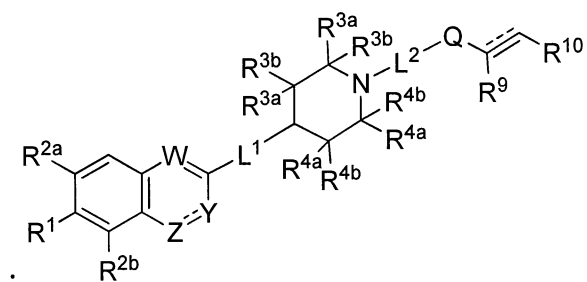


(I'i)

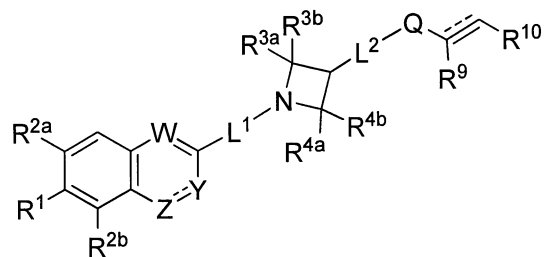
Theo một số phương án khác, hợp chất có một trong các công thức (I'j), (I'k), (I'l) hoặc (I'm) sau:



(I'j)

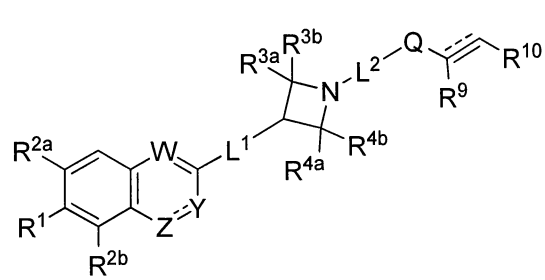


(I'k)



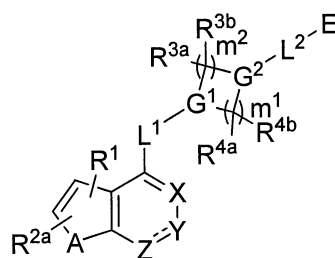
(I'l)

hoặc



(I'm)

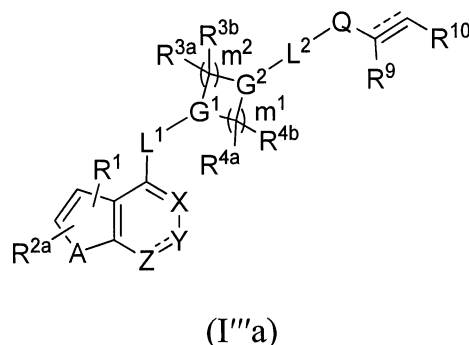
Theo các phương án khác, hợp chất có công thức (I''') sau:



(I''')

trong đó, A là NH hoặc S.

Ví dụ, theo một số phương án, hợp chất có công thức (I'''a) sau:



trong đó:

$\equiv$ là liên kết đôi hoặc liên kết ba;

Q là $-C(=O)-$, $-C(=NR^8)-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ hoặc $-NR^8S(=O)_2-$;

R^8 là H, C_1 - C_6 alkyl hoặc hydroxylalkyl;

R^8 là H, $-OH$, $-CN$ hoặc C_1 - C_6 alkyl; và

khi $\equiv$ là liên kết đôi, thì mỗi gốc R^9 và R^{10} độc lập là H, xyano, cacboxyl, C_1 - C_6 alkyl, alkoxycarbonyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, heteroaryl hoặc hydroxylalkyl hoặc R^9 và R^{10} liên kết với nhau để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng;

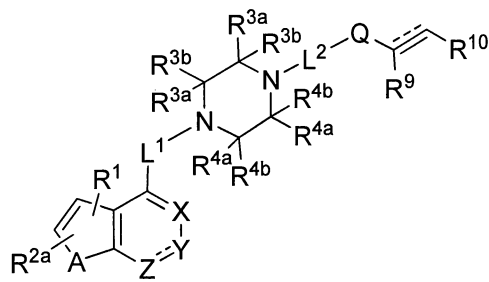
khi $\equiv$ là liên kết ba, thì R^9 không có mặt và R^{10} là H, C_1 - C_6 alkyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl hoặc hydroxylalkyl; và

A là NH hoặc S.

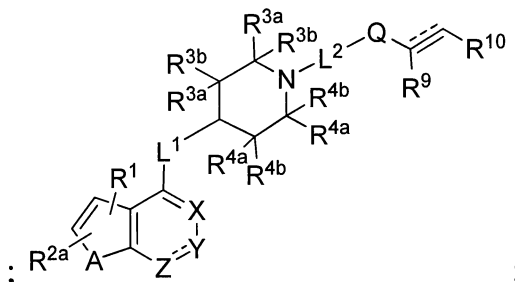
Theo một phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên của hợp chất (I'''a), Q là Q là $-C(=O)-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ hoặc $-NR^8S(=O)_2-$.

Theo một số phương án khác trong số các phương án nêu trên của hợp chất (I'''a), Q là $C(=NR^8)-$, trong đó R^8 là H, $-OH$, $-CN$ hoặc C_1 - C_6 alkyl. Ví dụ, theo một số phương án, R^8 là H. Theo các phương án khác, R^8 là $-CN$. Theo các phương án khác, R^8 là $-OH$.

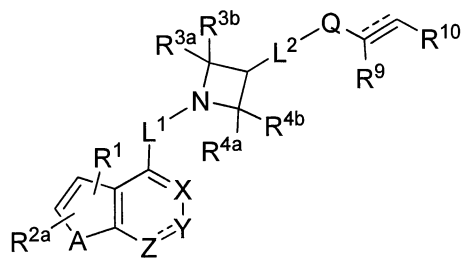
Theo các phương án khác, hợp chất có một trong các công thức (I'''b), (I'''c), (I'''d) hoặc (I'''e) sau:



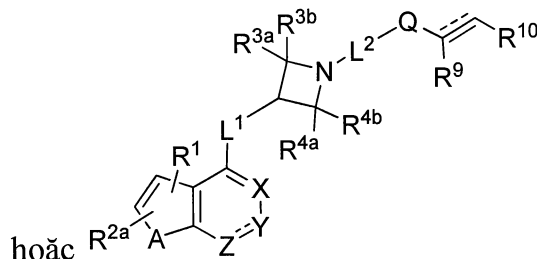
(I'''b)



(I'''c)

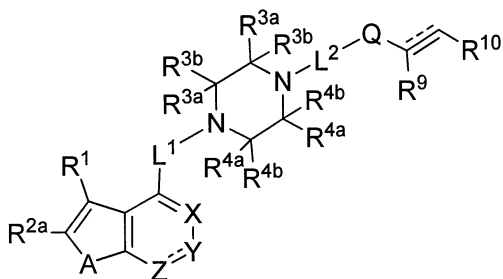


(I'''d)

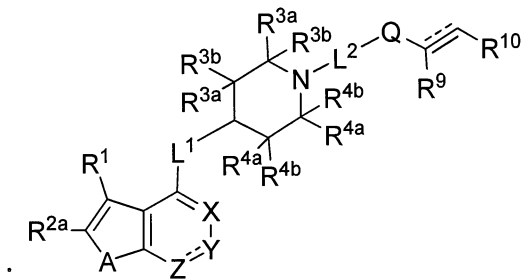


(I'''e)

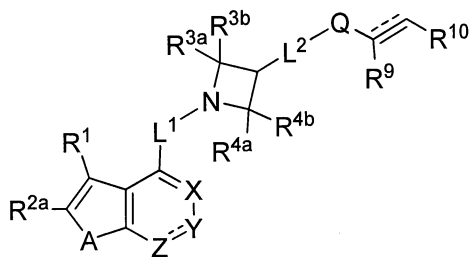
Theo các phương án khác nữa, hợp chất có một trong các công thức (I'''f), (I'''g), (I'''h) hoặc (I'''i) sau:



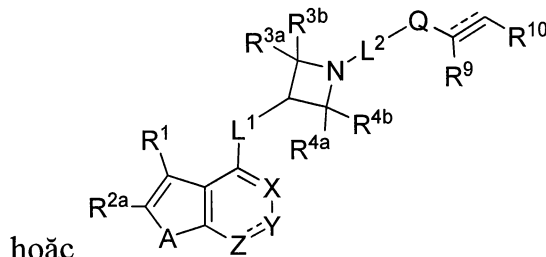
(I'''f)



(I'''g)



(I'''h)



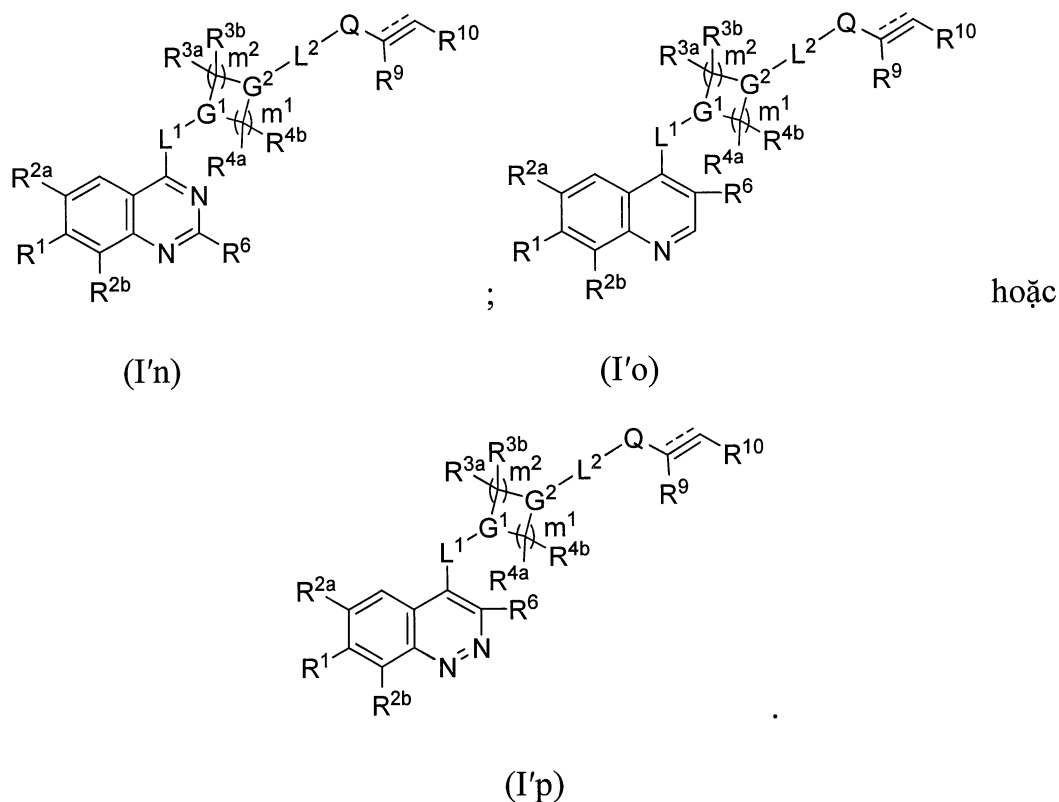
(I'''i)

Theo một số phương án của phương án bất kỳ nêu trên, ít nhất một trong số G^1 hoặc G^2 là N. Theo các phương án khác, ít nhất một trong số W, X hoặc Y là N hoặc NR^5 . Theo các phương án khác, ít nhất một trong số W, X hoặc Y là N và ít nhất một

trong số W, X hoặc Y là $\mathbb{C}R^6$. Ví dụ, theo một số phương án, hai trong số W, X và Y là $\mathbb{N}$ và một trong số W, X và Y là $\mathbb{C}R^6$.

Theo một số phương án, ít nhất một trong số W , X hoặc Y là N hoặc NR^5 , trong đó R^5 là một liên kết với L^1 . Theo một số phương án khác, ít nhất một trong số W , X hoặc Y là N hoặc CR^6 , trong đó R^6 là một liên kết với L^1 .

Ví dụ, theo một số phương án khác, hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức sau:



trong đó:

$\equiv$ là liên kết đôi hoặc liên kết ba;

O là $-C(=O)-$, $-C(=NR^{8'})-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ hoặc $-NR^8S(=O)_2-$;

R⁸ là H, C₁-C₆alkyl hoặc hydroxylalkyl;

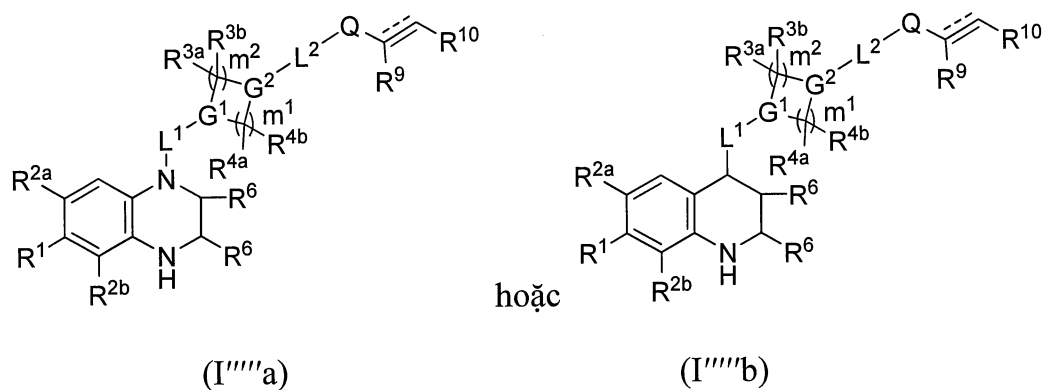
R' là H, -OH, -CN hoặc C₁-C₆alkyl;

khi $\equiv$ là liên kết đôi, thì mỗi gốc R^9 và R^{10} độc lập là H, xyano, cacboxyl, C_1 - C_6 alkyl, alkoxycarbonyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, heteroaryl hoặc hydroxylalkyl hoặc R^9 và R^{10} liên kết với nhau để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng; và

khi $\equiv$ là liên kết ba, thì R^9 không có mặt và R^{10} là H, C_1 - C_6 alkyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl hoặc hydroxylalkyl.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I'n), (I'o) hoặc (I'p), R^1 là aryl hoặc heteroaryl và R^{2a} và R^{2b} được chọn độc lập từ H và halo, ví dụ, theo một số phương án khác, R^1 là aryl hoặc heteroaryl và R^{2a} và R^{2b} được chọn độc lập từ halo, như clo và flo. Theo một số phương án, R^1 là aryl hoặc heteroaryl, R^{2a} là clo và R^{2b} là flo. Theo các phương án khác, R^1 là aryl hoặc heteroaryl, một trong số R^{2a} hoặc R^{2b} là halo, như clo hoặc flo, và gốc còn lại trong số R^{2a} hoặc R^{2b} là H. Theo các phương án khác của phương án nêu trên, R^6 là H, xyano, xyanoalkyl, amino, hoặc C_1 - C_6 alkyl.

Theo các phương án khác, cả hai liên kết giữa W và X, Y và Z đều là liên kết đơn. Ví dụ, theo một số phương án, hợp chất có một trong các công thức (I''''a) hoặc (I''''b) sau:



trong đó:

$\equiv$ là liên kết đôi hoặc liên kết ba;

Q là $-C(=O)-$, $-C(=NR^8)-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ hoặc $-NR^8S(=O)_2-$;

R^8 là H, C_1 - C_6 alkyl hoặc hydroxylalkyl;

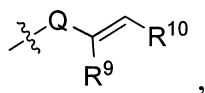
R^8 là H, $-OH$, $-CN$ hoặc C_1 - C_6 alkyl;

khi $\equiv$ là liên kết đôi, thì mỗi gốc R^9 và R^{10} độc lập là H, xyano, cacboxyl, C_1 - C_6 alkyl, alkoxyacbonyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, heteroaryl hoặc hydroxylalkyl hoặc R^9 và R^{10} liên kết với nhau để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng; và

khi $\equiv$ là liên kết ba, thì R^9 không có mặt và R^{10} là H, C_1 - C_6 alkyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl hoặc hydroxylalkyl.

Theo một số phương án về hợp chất có công thức (I''''a) hoặc (I''''b), R^1 là aryl hoặc heteroaryl và R^{2a} và R^{2b} được chọn độc lập từ H và halo, ví dụ, theo một số phương án khác, R^1 là aryl hoặc heteroaryl và R^{2a} và R^{2b} được chọn độc lập từ halo, như clo và flo. Theo một số phương án, R^1 là aryl hoặc heteroaryl, R^{2a} là clo và R^{2b} là flo. Theo các phương án khác, R^1 là aryl hoặc heteroaryl, một trong số R^{2a} hoặc R^{2b} là halo, như clo hoặc flo, và gốc còn lại trong số R^{2a} hoặc R^{2b} là H. Theo các phương án khác của phương án nêu trên, R^6 là H, xyano, xyanoalkyl, amino, hoặc C_1 - C_6 alkyl.

Theo phương án khác trong số các phương án bất kỳ nêu trên, E có công thức sau:



trong đó:

Q là $-C(=O)-$, $-C(=NR^{8'})-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ hoặc $-NR^8S(=O)_2-$;

R^8 là H, C_1 - C_6 alkyl hoặc hydroxylalkyl;

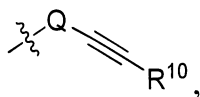
$R^{8'}$ là H, -OH, -CN hoặc C_1 - C_6 alkyl; và

mỗi gốc R^9 và R^{10} độc lập là H, xyano, C_1 - C_6 alkyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, hoặc hydroxylalkyl hoặc R^9 và R^{10} liên kết với nhau để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng.

Theo một phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, Q là $-C(=O)-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ hoặc $-NR^8S(=O)_2-$.

Theo một số phương án khác trong số các phương án nêu trên, Q là $C(=NR^{8'})-$, trong đó $R^{8'}$ là H, -OH, -CN hoặc C_1 - C_6 alkyl. Ví dụ, theo một số phương án, $R^{8'}$ là H. Theo các phương án khác, $R^{8'}$ là -CN. Theo các phương án khác, $R^{8'}$ là -OH.

Theo phương án khác nữa trong số các phương án bất kỳ nêu trên, E có công thức sau:



trong đó:

Q là $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$ hoặc $-\text{NR}^8\text{S}(=\text{O})_2-$;

R^8 là H, C_1 - C_6 alkyl hoặc hydroxylalkyl; và

R^{10} là H, C_1 - C_6 alkyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl hoặc hydroxylalkyl.

Theo một số phương án về hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được mô tả ở đây, C_1 - C_6 haloalkyl là CF_3 (ví dụ, khi một hoặc nhiều trong số R^{2a} , R^{2b} hoặc R^{2c} là C_1 - C_6 haloalkyl).

Theo một số phương án, m^1 là 1. Theo các phương án khác, m^1 là 2. Theo các phương án khác nữa, m^1 là 3. Theo các phương án khác, m^2 là 1. Theo một số phương án khác, m^2 là 2. Theo các phương án khác nữa, m^2 là 3.

Theo một số phương án cụ thể khác về hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, m^1 là 1, và m^2 là 1. Theo các phương án khác, m^1 là 1 và m^2 là 2. Theo các phương án khác, m^1 là 2, và m^2 là 2. Theo các phương án khác nữa, m^1 là 1, và m^2 là 3.

Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, mỗi gốc G^1 và G^2 được chọn độc lập từ N và CH. Theo một số phương án, ít nhất một trong số G^1 hoặc G^2 là N. Theo một số phương án, mỗi một trong số G^1 và G^2 là N. Theo một số phương án, mỗi một trong số G^1 và G^2 là N và mỗi một m^1 và m^2 là 2. Theo một số phương án khác, ít nhất một trong số G^1 hoặc G^2 là CH. Theo các phương án khác, mỗi một trong số G^1 và G^2 là CH.

Không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, chủ đơn của đơn này tin rằng, sự lựa chọn chính xác về phần tử thể R^1 có thể giữ vai trò trong hoạt tính ức chế của hợp chất (ví dụ, kháng lại G12 CKRAS, HRAS hoặc NRAS). Theo một số phương án, R^1 là aryl hoặc heterocyclyl (ví dụ, heteroaryl hoặc heterocyclyl béo), mỗi một trong số các gốc này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thể. Theo một số phương án, R^1 có khả năng phản ứng nghịch đảo với protein đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS. Theo một số phương án, R^1 có ái lực cao với KRAS, HRAS hoặc NRAS và có tính đặc hiệu cao với G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS. Theo một số phương án, R^1 có khả năng tương tác kỵ nước với G12 CKRAS, HRAS hoặc NRAS. Theo một số phương án, R^1 có khả năng tạo ra các liên kết hydro với các gốc khác nhau của protein G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS.

Theo phương án khác trong số các phương án nêu trên, R^1 là heteroxycyl, heteroaryl hoặc aryl.

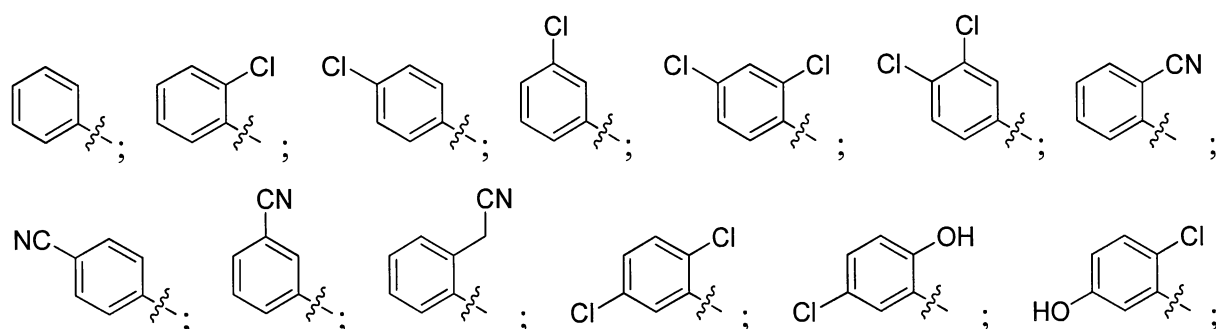
Theo các phương án nhất định trong số các phương án nêu trên, R^1 là aryl. Ví dụ, theo một số phương án, R^1 là phenyl. Theo các phương án khác, R^1 là naptyl. Theo phương án nhất định trong số các phương án này, R^1 là aryl không được thế, như phenyl không được thế hoặc naptyl không được thế. Theo các phương án khác, R^1 được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Theo phương án nhất định trong số các phương án này, các phần tử thế được chọn từ halo, xyano, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy và C_3 - C_8 xycloalkyl. Theo các phương án cụ thể khác, các phần tử thế được chọn từ flo, clo, bromo, hydroxyl, metoxy và xyclopropyl.

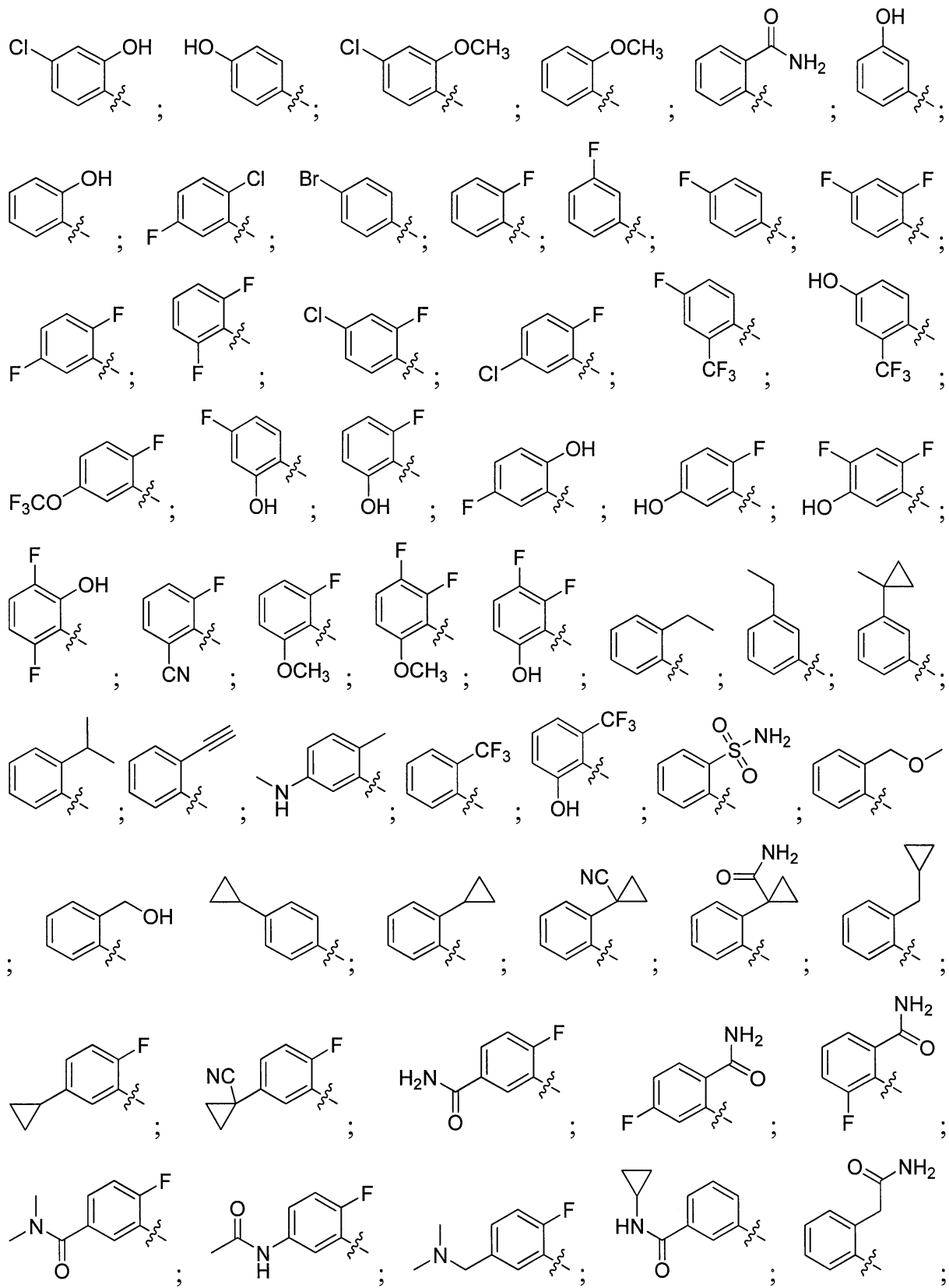
Theo các phương án khác, các phần tử thế R^1 được chọn từ halo, xyano, xyano C_1 - C_6 alkyl, xyano C_3 - C_8 xycloalkyl, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylxycloalkyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkoxy, C_1 - C_6 alkylaminyl, C_1 - C_6 alkylcacbonylaminyl, C_1 - C_6 hydroxylalkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkoxyalkyl, aminylsulfon, aminylcacbonyl, aminylcacbonyl C_1 - C_6 alkyl, aminylcacbonyl C_3 - C_8 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkylaminylcacbonyl, C_3 - C_8 xycloalkylaminylcacbonyl, C_3 - C_8 xycloalkylalkyl và C_3 - C_8 xycloalkyl ngưng tụ và heteroaryl.

Theo các phương án khác, các phần tử thế R^1 được chọn từ flo, clo, bromo, xyano, hydroxyl, hydroxylmetyl, metoxy, metoxymetyl, etyl, isopropyl, triflometyl, aminylcacbonyl và xyclopropyl.

Theo các phương án khác nữa, các phần tử thế R^1 được chọn từ flo, clo, bromo, xyano, hydroxyl, hydroxylmetyl, metoxy, metoxymetyl, metyl, etyl, isopropyl, diflometyl, triflometyl, aminylcacbonyl và xyclopropyl.

Theo một số phương án, R^1 có công thức bất kỳ trong số các công thức sau:





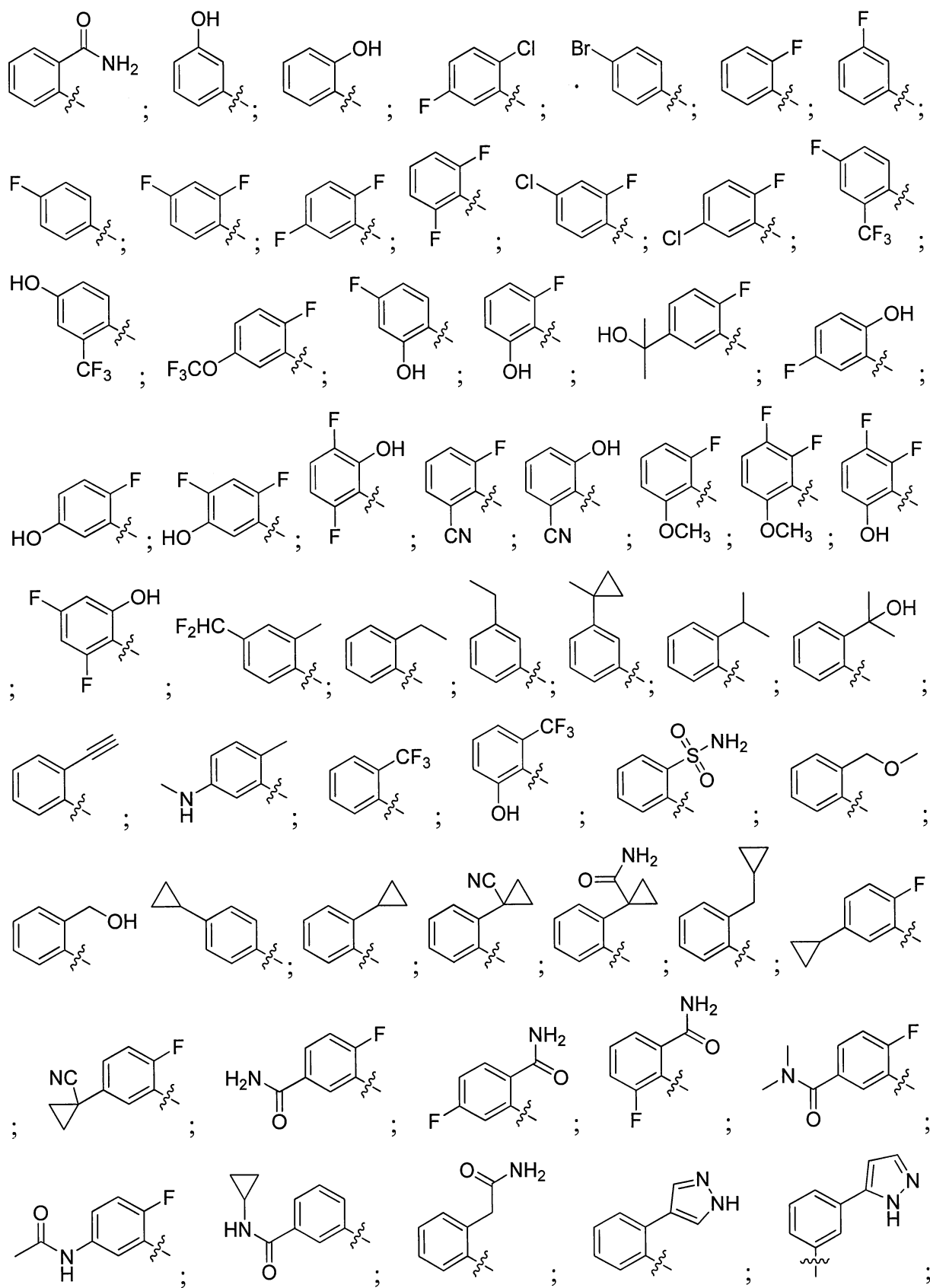
Row 1: Benzene, Chlorobenzene, 4-chlorobenzene, 3-chlorobenzene, 1,2-dichlorobenzene, 1,3-dichlorobenzene, Benzonitrile.

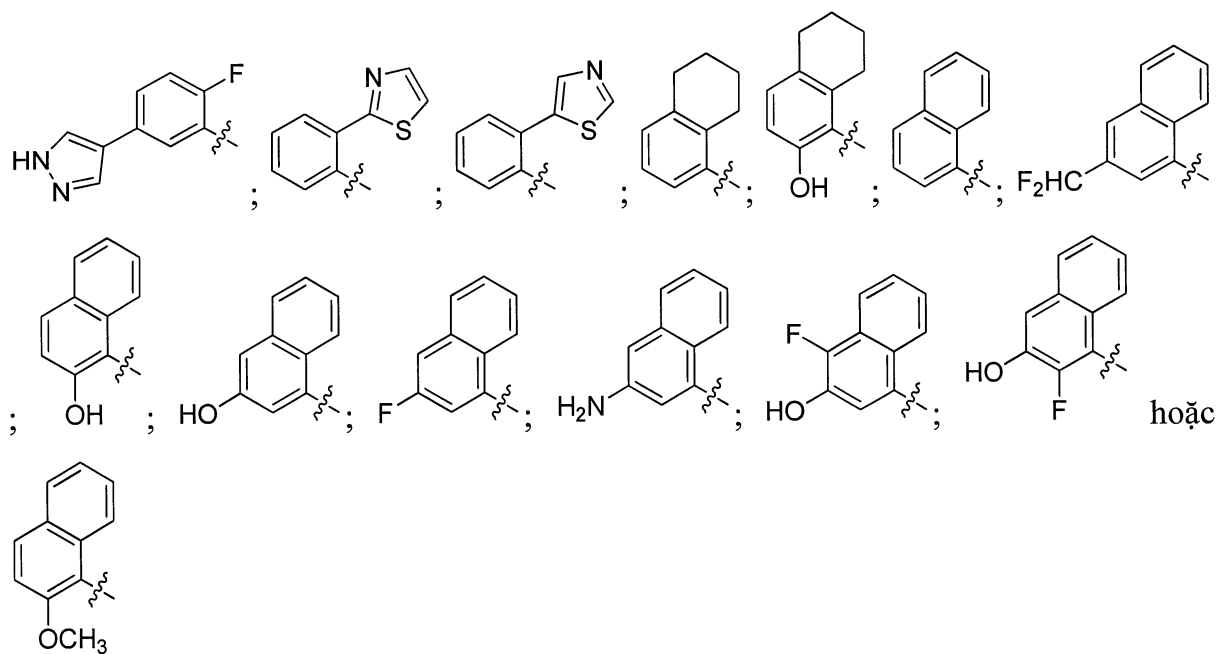
 Row 2: Benzonitrile, 3-cyanobenzene, 1,2-dichlorobenzene, 3-chloro-4-hydroxybenzene, 3-chloro-2-hydroxybenzene, 4-chloro-2-hydroxybenzene, 4-hydroxybenzene.

 Row 3: 4-chloro-3-methoxybenzene, 3-hydroxybenzene, Phenol, 4-chloro-2-fluorophenol, 4-bromophenol, and Cyclopropylbenzene.

Chemical structures of 21 different aromatic compounds, each with a wavy line indicating a substituent position:

- 1. Benzene
- 2. Chlorobenzene
- 3. 1,4-Dichlorobenzene
- 4. 1,3-Dichlorobenzene
- 5. 1,2,4-Trichlorobenzene
- 6. 1,2,3-Trichlorobenzene
- 7. Benzonitrile
- 8. 4-Nitrobenzonitrile
- 9. 3-Nitrobenzonitrile
- 10. Benzyl cyanide
- 11. 1,3-Dichloro-2-nitrobenzene
- 12. 1,4-Dichloro-2-nitrobenzene
- 13. 2,4-Dichlorophenol
- 14. 2,6-Dichlorophenol
- 15. 2,4-Dichlorophenol
- 16. 2,6-Dichlorophenol
- 17. 4-Methoxyphenol
- 18. 2-Methoxyphenol
- 19. 4-Methoxyphenol
- 20. 2-Methoxyphenol
- 21. 4-Methoxyphenol





Theo một số phương án khác trong số phương án bất kỳ nêu trên, R^1 là heteroaryl. Theo một số phương án, R^1 bao gồm oxy, lưu huỳnh, nitơ hoặc sự kết hợp giữa chúng. Theo phương án nhất định trong số các phương án này, R^1 bao gồm lưu huỳnh hoặc nitơ. Theo một số phương án, R^1 là thiophenyl, pyridinyl, pyridinonyl, pyrimidinyl, benzooxazolyl, benzoisoxazolyl, benzodioxazolyl, benzoimidazolyl, quinolinyl, quinolinonyl, dihydroquinolinonyl, tetrahydroquinolinyl, quinazolinyl, indazolyl, indolinonyl, benzothiophenyl hoặc dihydrobenzodioxinyl.

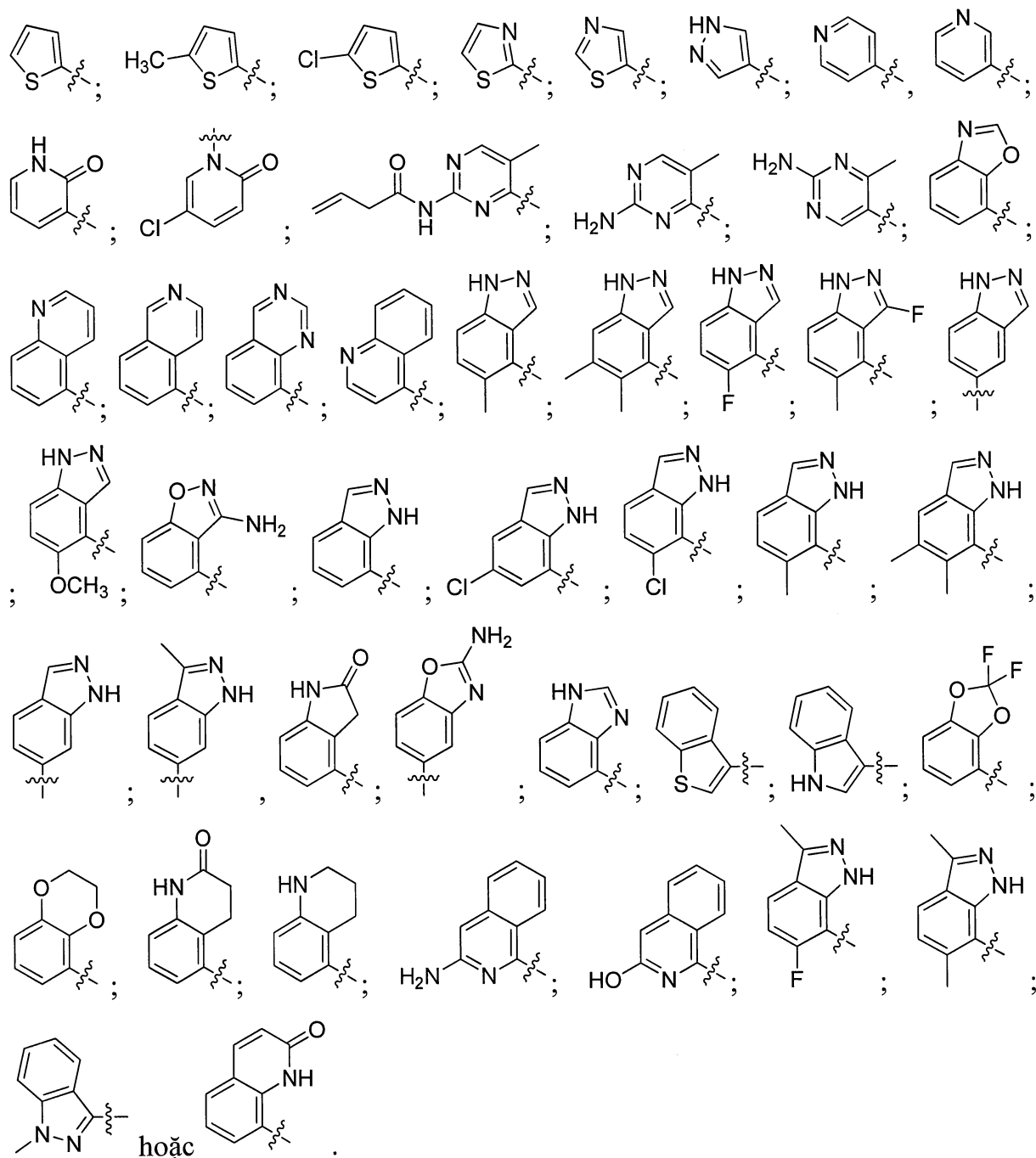
Theo một số phương án, R^1 là indazolyl được thế hoặc không được thế. Theo phương án nhất định trong số các phương án này, indazolyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy và/hoặc nhóm halo. Ví dụ, theo một số phương án, indazolyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm metyl, metoxy, clo và/hoặc flo.

Ví dụ, theo một số phương án, R^1 là pyridinyl. Theo một số phương án, R^1 là pyridinyl không được thế, ví dụ, pyridin-4-yl không được thế hoặc pyridin-3-yl không được thế. Theo các phương án khác, R^1 là thiophenyl. Theo một số phương án, R^1 là thiophenyl không được thế, ví dụ, thiophen-2-yl không được thế.

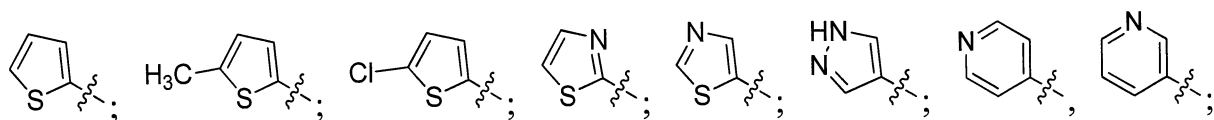
Theo các phương án khác, R^1 được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Ví dụ, theo một số phương án, các phần tử thế được chọn từ halo, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hoặc C_2 - C_6 alkenylcarbonylaminy. Theo phương án nhất định trong số các phương án này, các phần tử thế được chọn từ halo và C_1 - C_6 alkyl. Theo các phương án khác, các

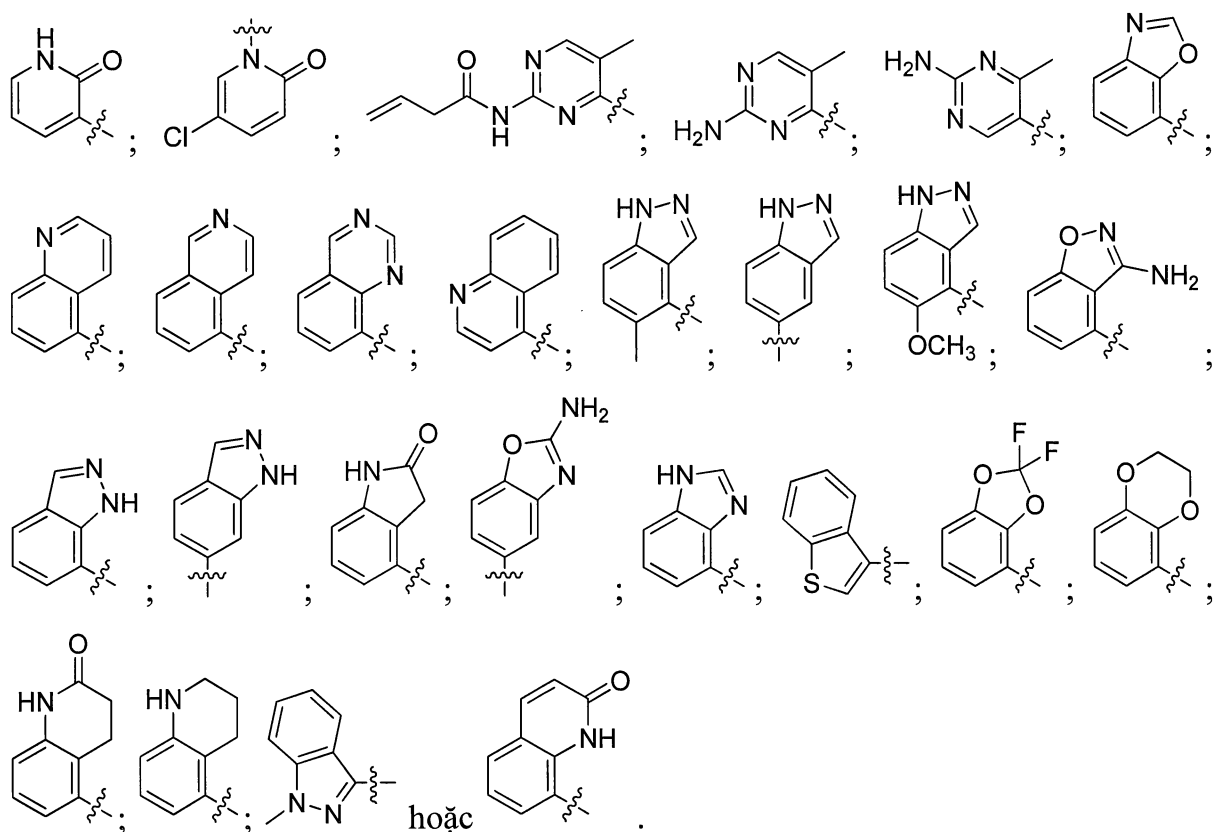
phần tử thể được chọn từ flo, clo, amino và metyl. Ví dụ, theo các phương án cụ thể khác, các phần tử thể được chọn từ clo và metyl. Theo các phương án khác, ít nhất một phần tử thể R1 là flo.

Theo một số phương án, R¹ có công thức bất kỳ trong số các công thức sau:

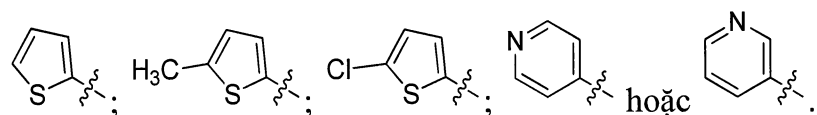


Theo một số phương án, R¹ có công thức bất kỳ trong số các công thức sau:

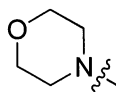




Theo một phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, R^1 có công thức bất kỳ trong số các công thức sau:



Theo các phương án khác, R^1 là heterocyclyl béo. Theo một số phương án, heterocyclyl béo bao gồm oxy và/hoặc nitơ. Theo một số phương án khác, R^1 là morpholinyl. Ví dụ, theo một số phương án, R^1 có công thức sau:



Theo các phương án khác trong số các phương án nêu trên, R^1 là không được thế.

Theo một phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, R^{2a} là H. Theo các phương án khác, R^{2a} là halo, ví dụ, theo một số phương án, R^{2a} là clo hoặc flo. Theo các phương án khác trong số các phương án nêu trên, R^{2a} là C_1 - C_6 alkyl. Ví dụ, theo một số phương án, R^{2a} là C_3 - C_8 xycloalkyl, như xyclopropyl.

Theo các phương án khác về hợp chất nêu trên, R^{2b} và R^{2c} , khi có mặt, đều là H.

Theo các phương án khác, mỗi gốc R^{2b} và R^{2c} , khi có mặt, độc lập là halo. Theo các phương án khác nữa, R^{2b} , khi có mặt, là halo. Theo các phương án khác nữa, R^{2c} , khi có mặt, là halo. Theo phương án nhất định trong số các phương án nêu trên, halo là clo hoặc flo.

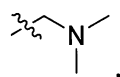
Phần Q điển hình được lựa chọn để tối ưu hóa khả năng phản ứng (tức là, tính ưa điện tử) của E. Theo phương án nhất định trong số các phương án nêu trên, Q là $-C(=O)-$. Theo các phương án khác, Q là $-S(=O)_2-$. Theo các phương án khác nữa, Q là $-NR^8C(=O)-$. Theo các phương án khác nữa, Q là $-NR^8S(=O)_2-$.

Theo một số phương án trong số các phương án nêu trên, R^8 là H. Theo phương án khác trong số các phương án này, R^8 là hydroxylalkyl, ví dụ, theo một số phương án, hydroxylalkyl là 2-hydroxylalkyl.

Theo một số phương án, Q là $C(=NR^{8'})-$, trong đó $R^{8'}$ là H, $-OH$, $-CN$ hoặc C_1-C_6 alkyl. Ví dụ, theo một số phương án, $R^{8'}$ là H. Theo các phương án khác, $R^{8'}$ là $-CN$. Theo các phương án khác, $R^{8'}$ là $-OH$.

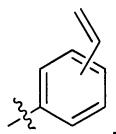
Theo một số phương án trong số các phương án bất kỳ nêu trên, ít nhất một trong số R^9 hoặc R^{10} là H. Ví dụ, theo một số phương án, mỗi một trong số R^9 và R^{10} là H.

Theo phương án khác trong số các phương án nêu trên, R^{10} là alkylaminylalkyl. Theo phương án nhất định trong số các phương án này, R^{10} có công thức sau:

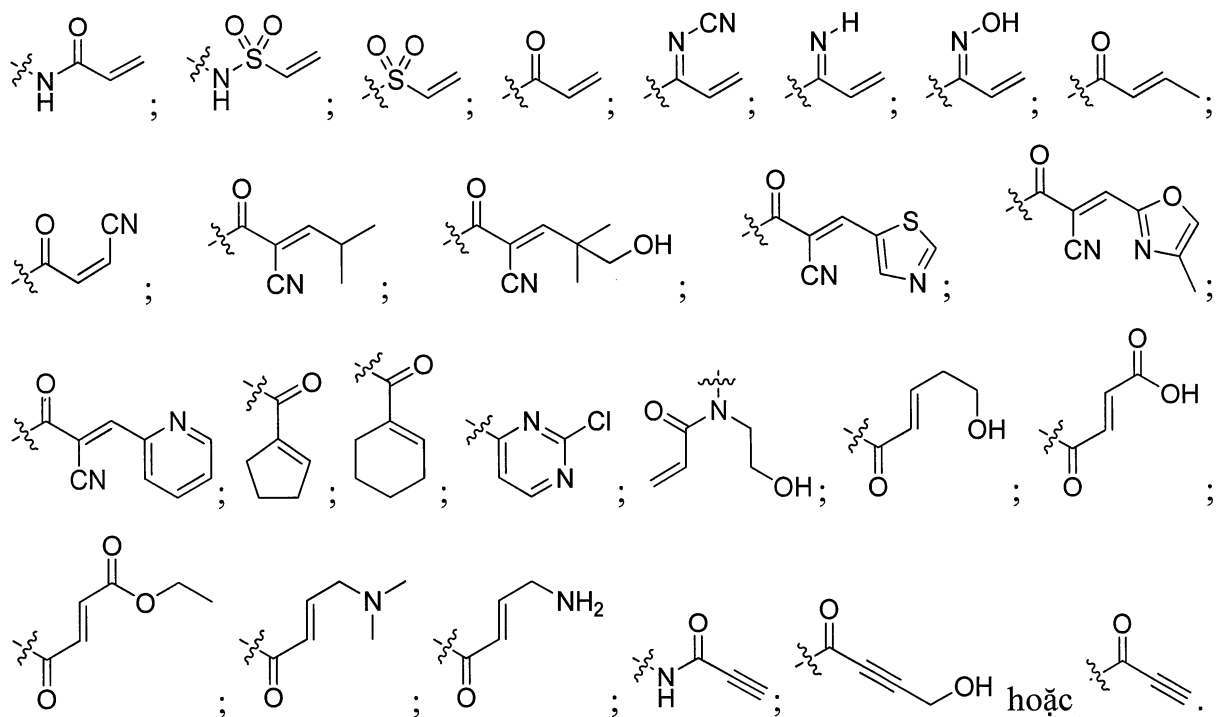


Theo các phương án khác, R^{10} là hydroxylalkyl, như 2-hydroxylalkyl.

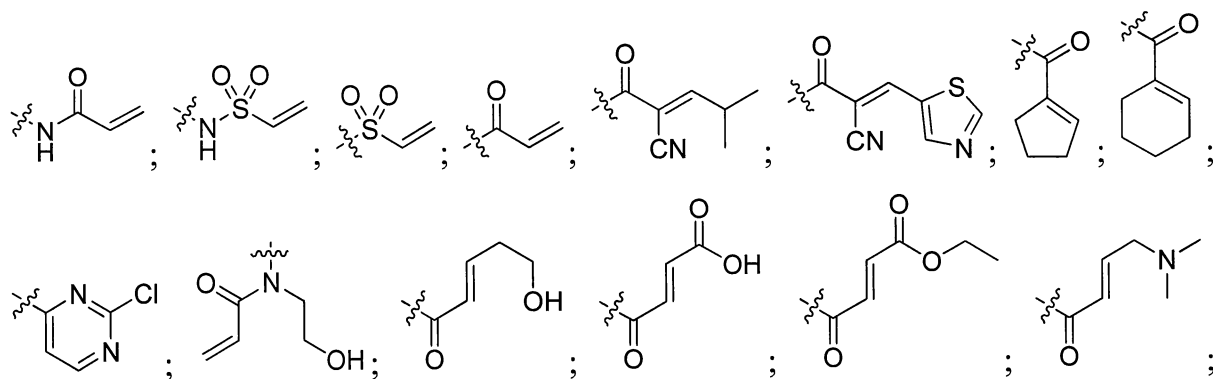
Theo một số phương án khác trong số các phương án nêu trên, R^9 và R^{10} liên kết với nhau để tạo ra nhân cacbon vòng. Ví dụ, theo phương án nhất định trong số các phương án này, nhân cacbon vòng là vòng xyclopenten, xyclohexen hoặc phenyl. Theo các phương án khác, nhân cacbon vòng là vòng xyclopenten hoặc xyclohexen. Theo các phương án khác, nhân cacbon vòng là vòng phenyl, ví dụ, vòng phenyl có công thức sau:

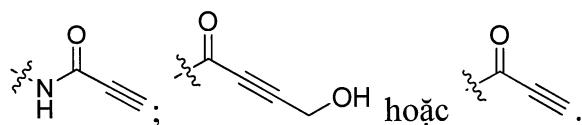


Theo một phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, E là gốc ưa điện tử có khả năng liên kết với protein KRAS, HRAS hoặc NRAS chứa đột biến G12C. Theo một số phương án, E ưa điện tử có khả năng tạo ra liên kết cộng hóa trị không thể đảo ngược với protein đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS. Trong một số trường hợp, E ưa điện tử có thể liên kết với gốc xystein tại vị trí 12 của protein đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS. Theo các phương án khác trong số các phương án bất kỳ nêu trên, E có công thức bất kỳ trong số các công thức sau:

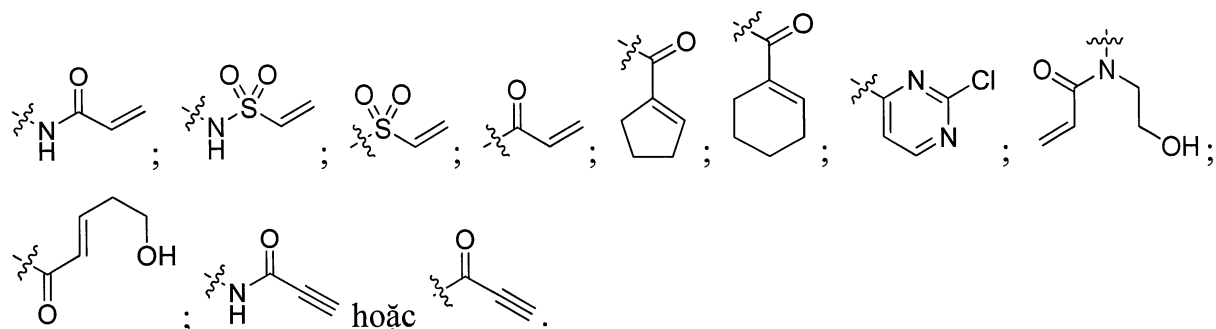


Theo các phương án khác trong số các phương án bất kỳ nêu trên, E có công thức bất kỳ trong số các công thức sau:

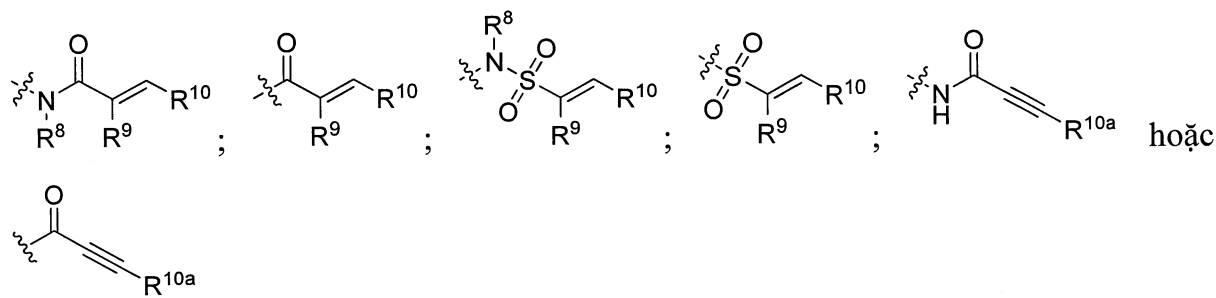




Theo các phương án khác, E có công thức bất kỳ trong số các công thức sau:



Trong một số trường hợp, E có công thức bất kỳ trong số các công thức sau:



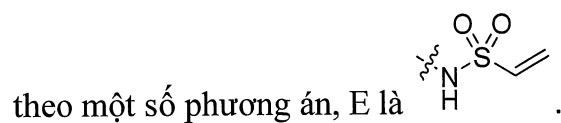
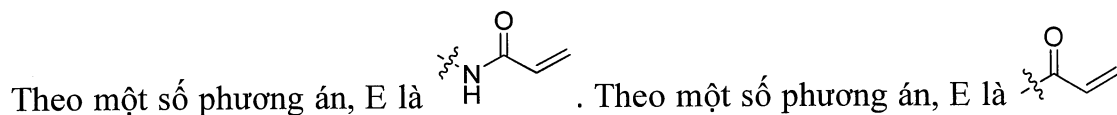
trong đó:

R^8 là H hoặc C_1 - C_6 alkyl;

R^9 là H, xyano hoặc C_1 - C_6 alkyl, hoặc R^9 liên kết với R^{10} để tạo ra vòng cacbon;

R^{10} là H hoặc C_1 - C_6 alkyl hoặc R^{10} liên kết với R^9 để tạo ra vòng cacbon, và

R^{10a} là H hoặc C_1 - C_6 alkyl.



Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, L^1 là một liên kết. Theo các phương án khác, L^1 là NR^7 . Ví dụ, theo phương án nhất định trong số các phương án này, R^7 là C_1 - C_6 alkyl. Theo các phương án khác, L^1 là NH.

L^2 có thể được lựa chọn để tạo ra sự phân khoảng và/hoặc định hướng chính xác cho nhóm E để tạo thành liên kết với protein KRAS, HRAS hoặc NRAS. Theo một phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, L^2 là một liên kết. Theo phương án khác trong số các phương án nêu trên, L^2 là alkylen. Theo một số phương án, alkylen là được thế/ Theo các phương án khác, alkylen là không được thế. Ví dụ, theo một số phương án, L^2 là CH_2 hoặc CH_2CH_2 .

Theo một số phương án, R^{3a} và R^{3b} mỗi lần xuất hiện độc lập là H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, xyano, hydroxylalkyl, aminylalkyl, xyanoalkyl, cacboxyalkyl hoặc aminylcacbonyl, và R^{4a} và R^{4b} mỗi lần xuất hiện độc lập là H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, xyano, hydroxylalkyl, aminylalkyl, xyanoalkyl, cacboxyalkyl hoặc aminylcacbonyl.

Theo phương án khác trong số các phương án nêu trên, R^{3a} và R^{4a} mỗi lần xuất hiện độc lập là H, -OH, hydroxylalkyl, xyano, hoặc aminylcacbonyl và R^{3b} và R^{4b} là H.

Theo các phương án xác định khác, R^{3a} và R^{4a} là H và R^{3b} và R^{4b} mỗi lần xuất hiện độc lập là H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, xyano, hydroxylalkyl, aminylalkyl, xyanoalkyl, cacboxyalkyl hoặc aminylcacbonyl.

Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, ít nhất một trong số R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} hoặc R^{4b} là H. Theo một số phương án, mỗi một trong số R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} và R^{4b} là H.

Theo một số phương án, R^{3a} là -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, xyano, hydroxylalkyl, aminylalkyl, xyanoalkyl, cacboxyalkyl hoặc aminylcacbonyl, và R^{3b} , R^{4a} và R^{4b} là H.

Theo các phương án khác, R^{4a} là -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, xyano, hydroxylalkyl, aminylalkyl, xyanoalkyl, cacboxyalkyl hoặc aminylcacbonyl, và R^{3a} , R^{3b} và R^{4b} là H.

Theo các phương án khác, R^{3a} là H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, xyano, hydroxylalkyl, aminylalkyl, xyanoalkyl, cacboxyalkyl hoặc aminylcacbonyl, và R^{3b} liên kết với R^{4b} để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng;

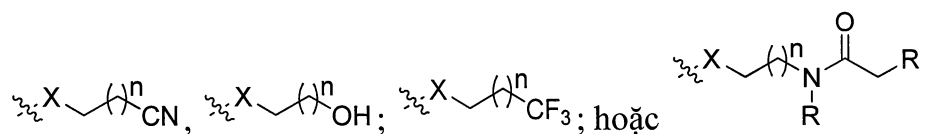
Theo các phương án khác nữa, R^{4a} là H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, xyano, hydroxylalkyl, aminylalkyl, xyanoalkyl, cacboxyalkyl hoặc aminylcacbonyl, và R^{4b} liên kết với R^{3b} để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng.

Theo các phương án khác, R^{3a} và R^{3b} liên kết với nhau để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng. Theo các phương án khác, R^{4a} và R^{4b} liên kết với nhau để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng.

Theo các phương án khác, R^{3a} hoặc R^{4a} là aminylcacbonyl. Ví dụ, theo một số phương án, aminylcacbonyl là $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$. Theo các phương án khác, R^{3a} hoặc R^{4a} là xyano. Theo các phương án khác, R^{3a} hoặc R^{4a} là -OH. Theo các phương án khác, R^{3a} hoặc R^{4a} là hydroxylalkyl, ví dụ, hydroxylmetyl.

Theo một số phương án, R^6 mỗi lần xuất hiện độc lập là H, oxo, xyano, xyanoalkyl, aminyl, aminylalkyl, aminylalkylaminyl, aminylcacbonyl, aminylsulfonyl, $-\text{CO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, trong đó R^a và R^b , mỗi gốc độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl hoặc R^a và R^b liên kết với nhau để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng, alkylaminyl, haloalkylaminyl, hydroxylalkylaminyl, amindinylalkyl, amidinylalkoxy, amindinylalkylaminyl, guanidinylalkyl, guanidinylalkoxy, guanidinylalkylaminyl, C1-C6 alkoxy, aminylalkoxy, alkylcacbonylaminylalkoxy, C1-C6 alkyl, heterocycl, heterocycloxy, heterocyclalkyloxy, heterocyclaminyl, heterocyclalkylaminyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyloxy, heteroarylaminyl, heteroarylalkylaminyl, aryl, aryloxy, arylaminyl, arylalkylaminyl, arylalkyloxy hoặc là một liên kết với L^1 .

Mỗi một trong số các gốc R^6 nêu trên có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Ví dụ, theo một số phương án, một hoặc nhiều phần tử thế là aminyl (ví dụ, được thế hoặc không được thế), alkylcacbonyl aminyl, hydroxyl, haloalkyl hoặc heterocycl (ví dụ, được thế hoặc dị vòng béo được thế hoặc được thế hoặc heteroaryl được thế). Ví dụ, theo một số phương án, gốc R^6 là C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy hoặc alkylaminyl, gốc này được thế thêm bằng alkylcacbonylaminyl, hydroxyl, -CN hoặc haloalkyl. Ví dụ, theo một số phương án, R^6 có công thức bất kỳ trong số các công thức sau:

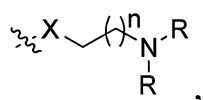


trong đó, X là một liên kết, -O- hoặc -NR-; mỗi một gốc R độc lập là H hoặc C1-C6alkyl

và n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6.

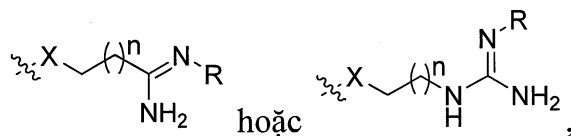
Các gốc R^6 khác nhau được bao gồm trong phạm vi của các hợp chất. Ví dụ, theo các phương án khác, R^6 là H. Theo các phương án khác, R^6 là $-\text{CN}$. Theo các phương án khác nữa, R^6 là metoxy.

Theo các phương án khác nhau khác, R^6 là aminylalkyl, aminylalkyloxy hoặc aminylalkylaminyl. Ví dụ, theo một số phương án, R^6 có các công thức sau:



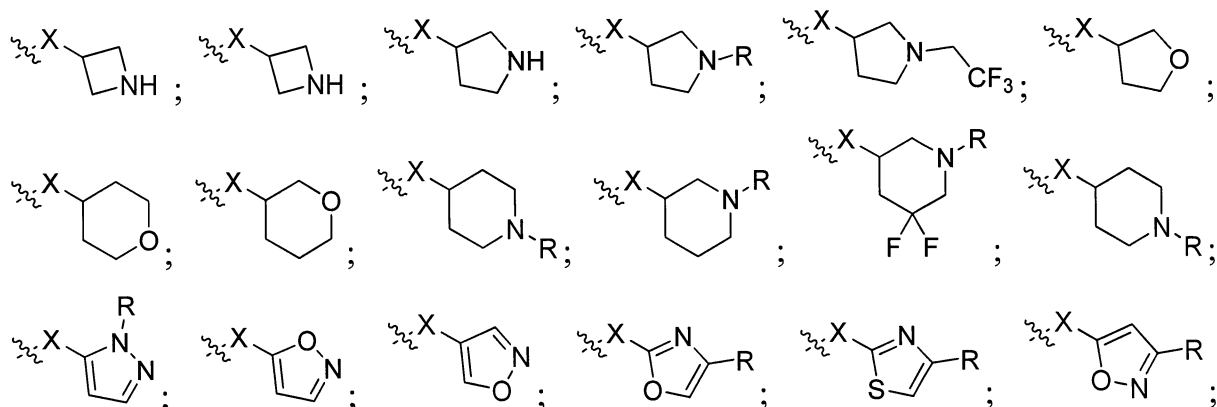
trong đó, X là một liên kết, $-\text{O}-$ hoặc $-\text{NR}-$; mỗi một gốc R độc lập là H hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$ và n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6.

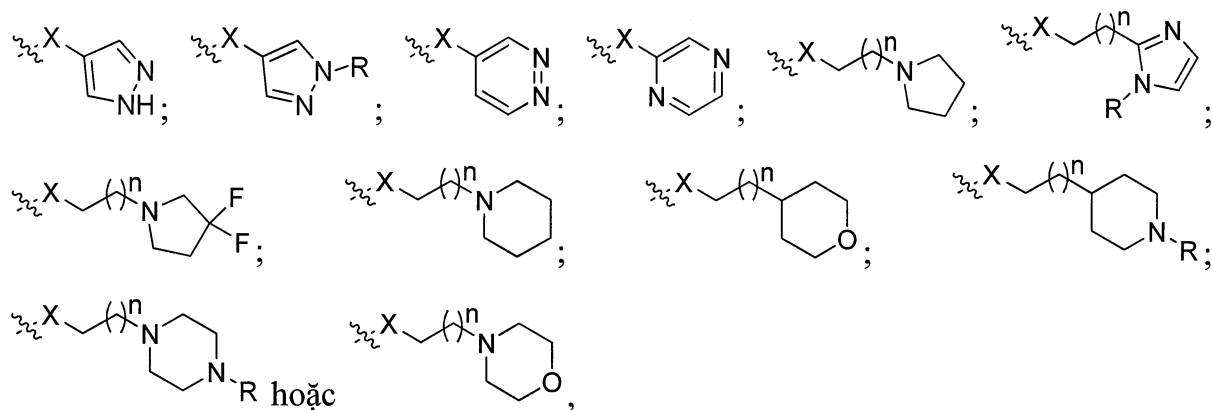
Theo các phương án khác, R^6 là amindinylalkyl, amidinylalkoxy, amindinylalkylaminyl, guanidinylalkyl, guanidinylalkoxy hoặc guanidinylalkylaminyl. Ví dụ, theo một số phương án, R^6 có công thức bất kỳ trong số các công thức sau:



trong đó, X là một liên kết, $-\text{O}-$ hoặc $-\text{NR}-$; mỗi một gốc R độc lập là H hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$ và n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6.

Theo các phương án khác, R^6 là heteroxyclyl, heteroxyclyloxy, heteroxyclylalkyloxy, heteroxyclylaminyl, heteroxyclylalkylaminyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyloxy, heteroarylaminyl hoặc heteroarylalkylaminyl. Ví dụ, theo một số phương án, R^6 có công thức bất kỳ trong số các công thức sau:





trong đó, X là một liên kết, –O- hoặc –NR-; mỗi một gốc R độc lập là H hoặc C₁-C₆alkyl và n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6.

Theo một phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, X là N. Theo phương án khác trong số các phương án nêu trên, X là N. Theo phương án khác trong số các phương án nêu trên, Z là N. Theo các phương án khác nữa, X là N và Z là N.

Theo một số phương án, Z là N và Y là N. Theo các phương án khác, X là N, Z là N, Y là CR⁶, trong đó R⁶ là H và W là CR⁶, trong đó R⁶ là một liên kết với L¹. Theo các phương án khác, Z là N và Y là CR⁶, trong đó R⁶ là H, W là CR⁶, trong đó R⁶ là một liên kết với L¹ và X là CR⁶, trong đó R⁶ là xyano, metoxy hoặc amino.

Theo các phương án khác, Z là N, X là CR⁶ và R⁶ là xyano, Y là CR⁶, trong đó R⁶ là H và W là CR⁶, trong đó R⁶ là một liên kết với L¹.

Theo các phương án khác, Y là N, Z là N, W là CR⁶, trong đó R⁶ là một liên kết với L¹ và X là CR⁶, trong đó R⁶ là H.

Theo phương án khác trong số các phương án nêu trên, Z là một liên kết.

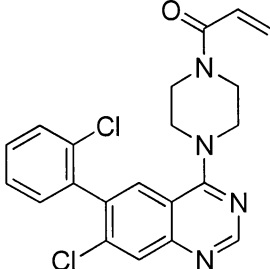
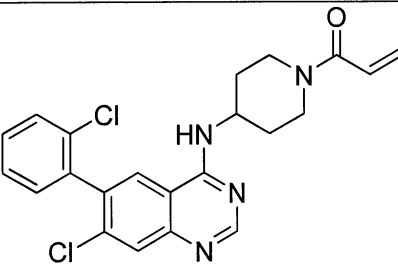
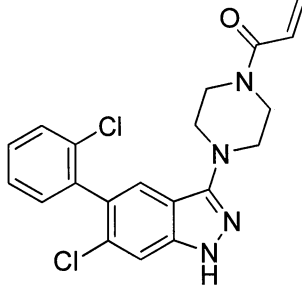
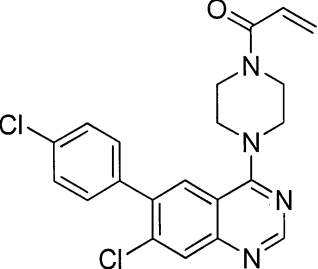
Theo một số phương án, Y là NR⁵. Theo phương án nhất định trong số các phương án này, R⁵ là C₁-C₆alkyl. Theo các phương án khác, R⁵ là H.

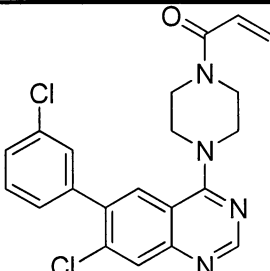
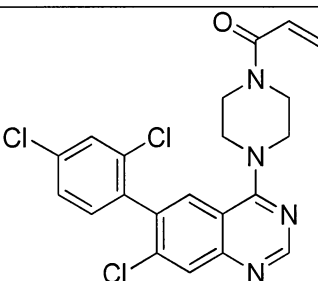
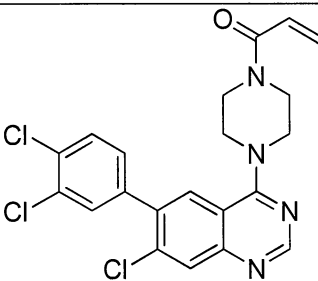
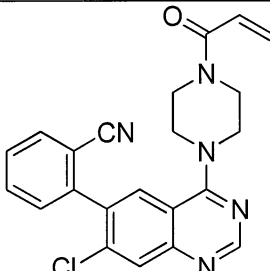
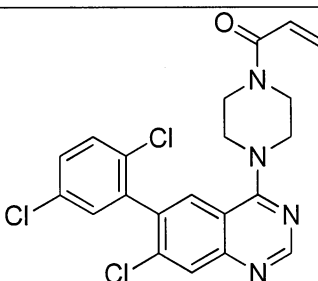
Theo các phương án khác, X hoặc Y là CR⁶. Theo phương án nhất định trong số các phương án này, R⁶ mỗi lần xuất hiện độc lập là H, xyano, amino, C₁-C₆alkoxy hoặc là một liên kết với L¹. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án này, R⁶ là H. Theo các phương án khác, R⁶ là C₁-C₆alkoxy. Theo các phương án khác, R⁶ là xyano. Theo các phương án khác nữa, R⁶ là metoxy. Theo các phương án khác, R⁶ là amino.

Theo các phương án khác nhau khác, các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được nêu trong bảng 1 dưới đây:

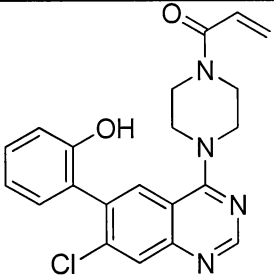
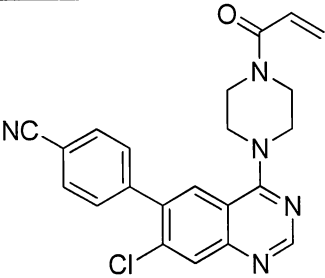
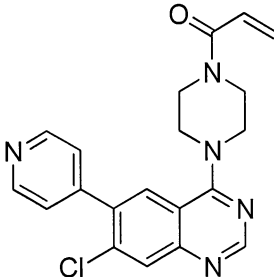
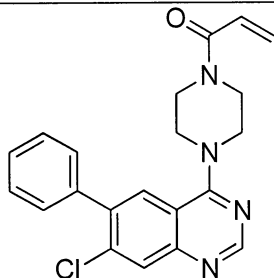
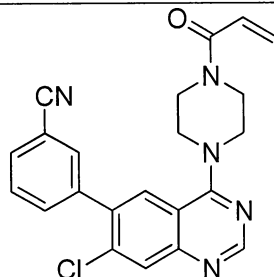
Bảng 1

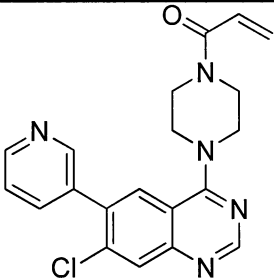
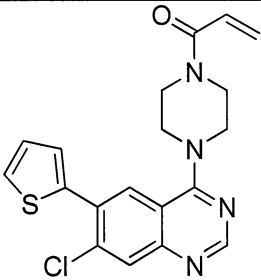
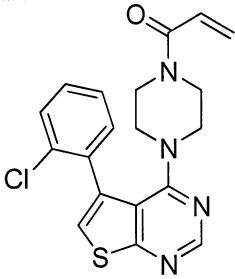
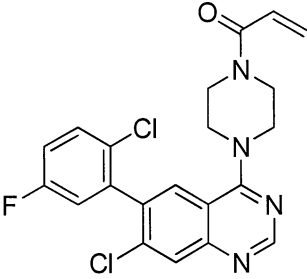
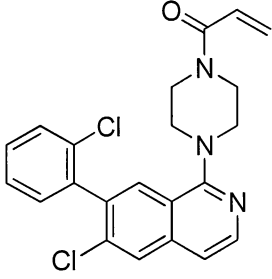
Các hợp chất đại diện

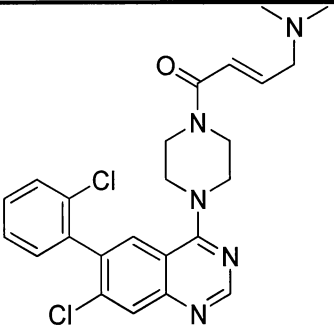
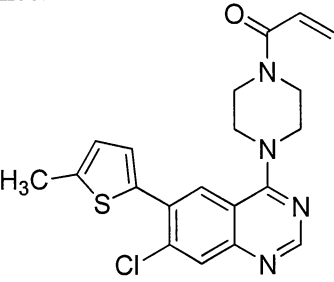
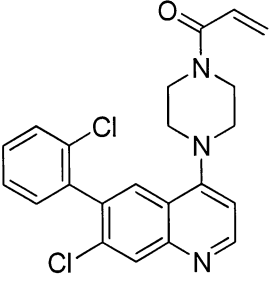
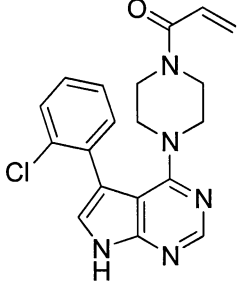
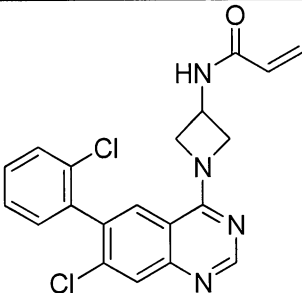
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
1		1-(4-(7-clo-6-(2-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	A	413,20
2		1-(4-(7-clo-6-(2-clophenyl)quinazolin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on	A	427,25
3		1-(4-(6-clo-5-(2-clophenyl)-1H-indazol-3-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	C	401,20
4		1-(4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	413,25

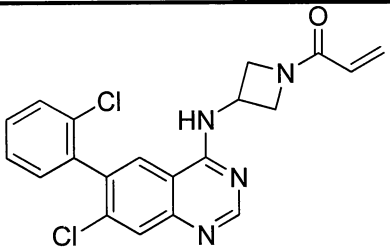
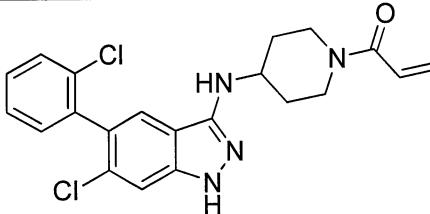
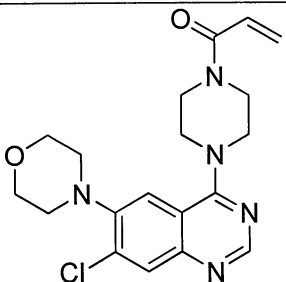
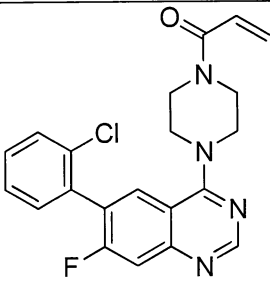
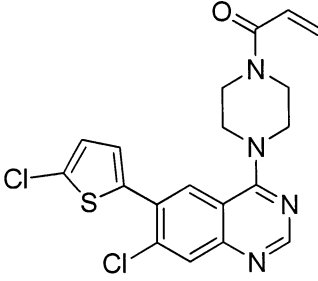
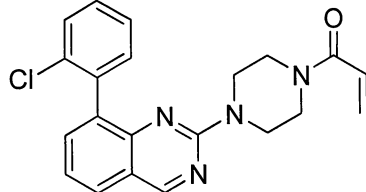
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
5		1-(4-(7-clo-6-(3-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	413,20
6		1-(4-(7-clo-6-(2,4-diclophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	447,20 [#]
7		1-(4-(7-clo-6-(3,4-diclophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	449,15
8		2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-cloquinazolin-6-yl)benzonitril	B	404,1
9		1-(4-(7-clo-6-(2,5-diclophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	448,45

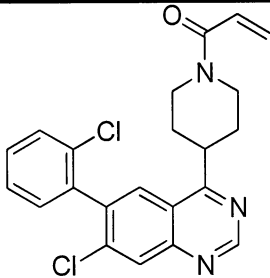
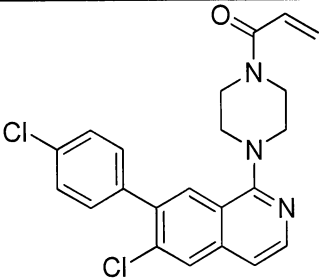
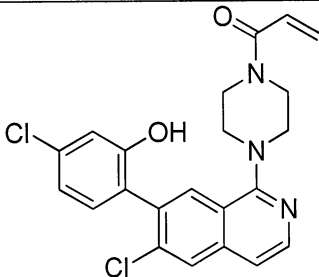
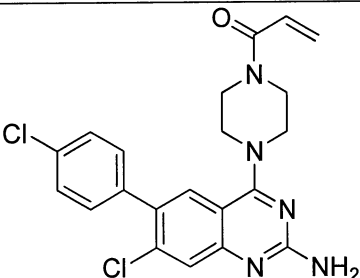
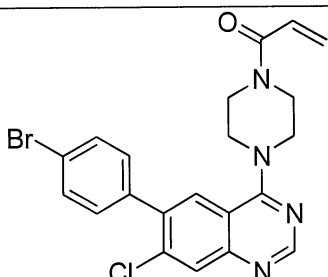
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
10		1-(4-(7-clo-6-(5-clo-2-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	429,25
11		1-(4-(7-clo-6-(4-clo-2-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	429,25
12		1-(4-(7-clo-6-(4-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	395,25
13		1-(4-(7-clo-6-(4-clo-2-metoxypheyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	443,30
14		1-(4-(7-clo-6-(3-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	395,25

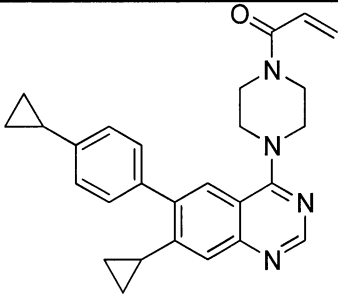
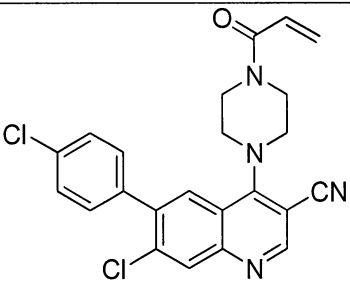
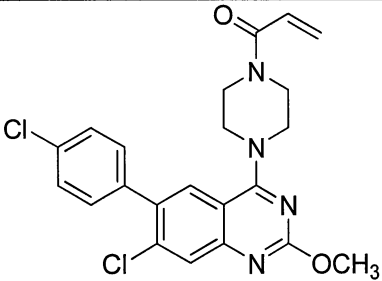
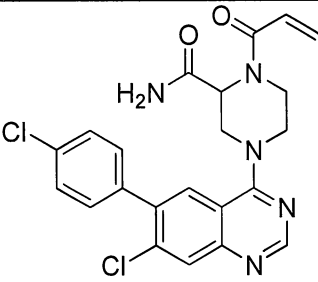
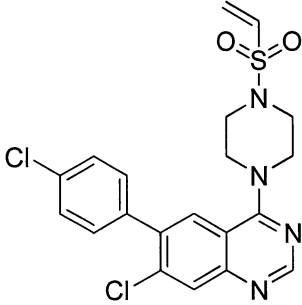
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	$[M+H]^+$
15		1-(4-(7-clo-6-(2-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	395,25
16		4-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-cloquinazolin-6-yl)benzonitril	B	404,3
17		1-(4-(7-clo-6-(pyridin-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	380,25
18		1-(4-(7-clo-6-phenylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	379,25
19		3-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-cloquinazolin-6-yl)benzonitril	B	404,25

số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
20		1-(4-(7-clo-6-(pyridin-3-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	380,25
21		1-(4-(7-clo-6-(thiophen-2-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	385,25
22		1-(4-(5-(2-clophenyl)-4a,7a-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	H	385,20
23		1-(4-(7-clo-6-(2-clo-5-flophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	431,20
24		1-(4-(6-clo-7-(2-clophenyl)isoquinolin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	D	412,20

số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
25		(E)-1-(4-(7-clo-6-(2-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-(dimethylamino)but-2-en-1-on	A	470,35
26		1-(4-(7-clo-6-(5-methylthiophen-2-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	399,20
27		1-(4-(7-clo-6-(2-clophenyl)quinolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	E	412,20
28		1-(4-(5-(2-clophenyl)-7,7a-dihydro-4aH-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	J	368,25
29		N-(1-(7-clo-6-(2-clophenyl)quinazolin-4-yl)azetidin-3-yl)acrylamit	B	399,20

số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
30		1-(3-(7-clo-6-(2-clophenyl)quinazolin-4-ylamino)azetidin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	399,20
31		1-(4-(6-clo-5-(2-clophenyl)-1H-indazol-3-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on	C	413,40 ⁺
32		1-(4-(7-clo-6-morpholinoquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	L	388,25
33		1-(4-(6-(2-clophenyl)-7-floquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	397,20
34		1-(4-(7-clo-6-(5-clothiophen-2-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	419,15
35		1-(4-(8-(2-clophenyl)quinazolin-2-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	I	379,1

số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
36		1-(4-(7-clo-6-(2-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on	K	410,35 ⁺
37		1-(4-(6-clo-7-(4-clophenyl)isoquinolin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	D	412,20
38		1-(4-(6-clo-7-(4-clo-2-hydroxyphenyl)isoquinolin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	D	428,25
39		1-(4-(2-amino-7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	F	428,3
40		1-(4-(6-(4-bromophenyl)-7-cloquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	459,25

số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
41		1-(4-(7-cyclopropyl-6-(4-cyclopropylphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	425,25
42		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-clo-6-(4-clophenyl)quinolin-3-cacbonitril	G	437,25
43		1-(4-(7-clo-6-(4-clophenyl)-2-metoxiquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	F	465,30*
44		1-acryloyl-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-cacboxamit	A	454,35 ⁺
45		7-clo-6-(4-clophenyl)-4-(4-(vinylsulfonyl)piperazin-1-yl)quinazolin	A	449,25

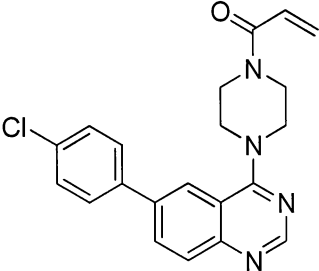
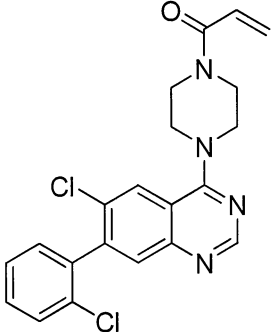
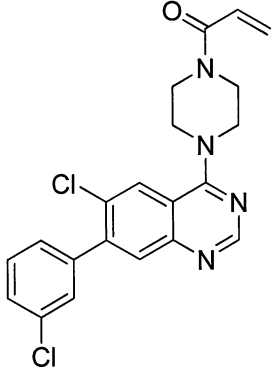
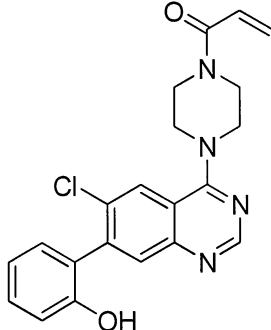
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
46		1-(4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)-2-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	A	443,30
47		1-acryloyl-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-cacbonitril	A	438,25
48		1-acryloyl-4-(7-cloquinazolin-4-yl)piperazin-2-cacbonitril	A	328,2
49		1-acryloyl-4-(6-bromo-7-cloquinazolin-4-yl)piperazin-2-cacbonitril	A	408,20
50		1-(4-(7-clo-6-(4-clophenyl)-2-metylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	M	427,35

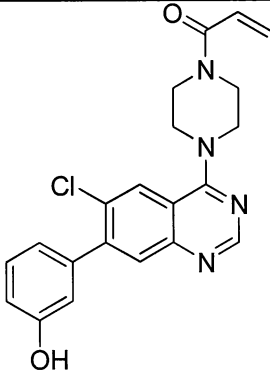
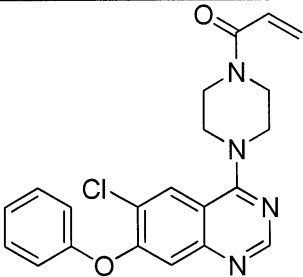
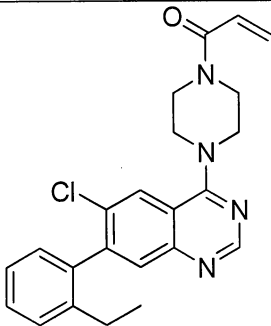
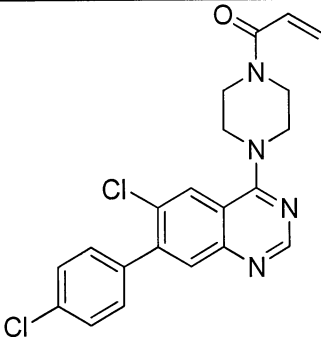
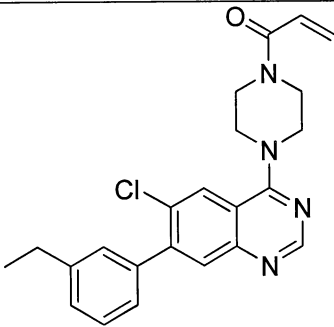
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
51		1-acryloyl-4-(7-clo-6-(thiophen-2-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-cacbonitril	A	410,30
52		1-acryloyl-4-(7-clo-6-phenylquinazolin-4-yl)piperazin-2-cacbonitril	A	404,35
53		4-(4-acryloyl-3-xyanopiperazin-1-yl)-7-cloquinazolin-6-cacbonitril	B	353,20
54		(S)-1-acryloyl-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-cacboxamit	A	456,30
55		1-acryloyl-4-(7-clo-6-xyclopropylquinazolin-4-yl)piperazin-2-cacbonitril	B	368,25

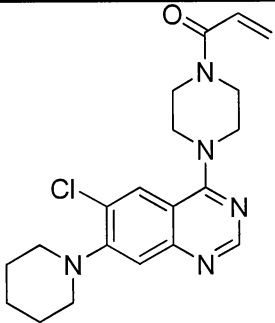
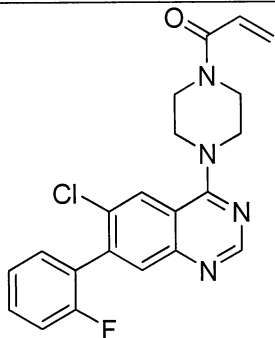
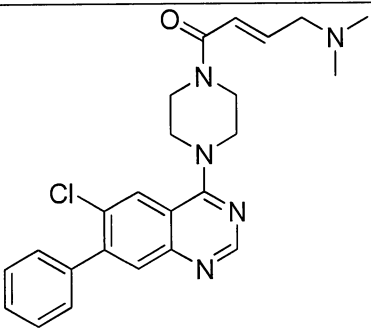
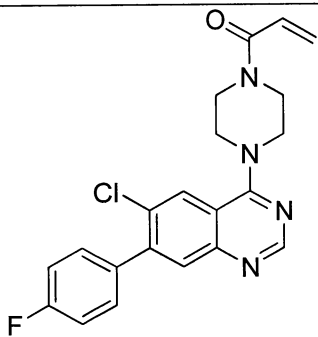
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
56		1-acryloyl-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)-2-metylquinazolin-4-yl)piperazin-2-cacbonitril	M	452,30
57		1-acryloyl-4-(quinazolin-4-yl)piperazin-2-cacbonitril	A	294,20
58		(R)-1-acryloyl-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-cacbonitril	A	438,20
59		(S)-1-acryloyl-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-cacbonitril	A	438,25
60		1-(4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)-2-((dimetyl-amino)metyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	A	470,35

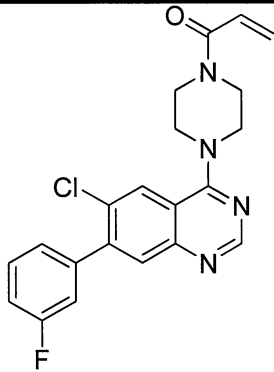
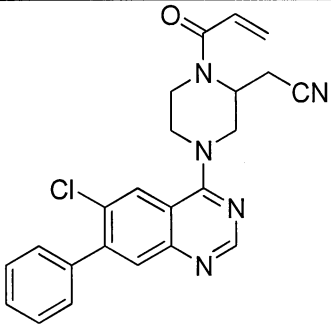
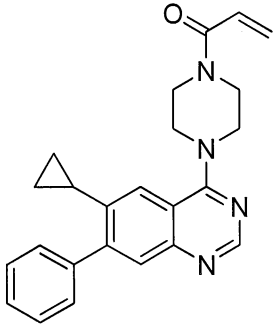
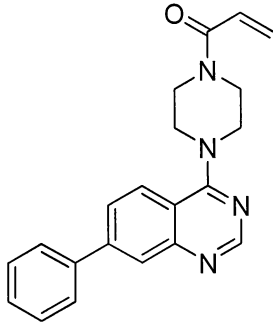
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
61		1-acryloyl-4-(6-chloroquinolin-1-yl)piperazin-2-carbonitril	D	327,20
62		1-(4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)-2-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	A	457,35
63		(S)-1-(4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)-2-(hydroxymethyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	A	443,30
64		(R)-1-acryloyl-4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-carboxamid	A	456,30
65		(R)-1-(4-(7-chloro-6-(4-chlorophenyl)quinazolin-4-yl)-2-(hydroxymethyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	A	443,35

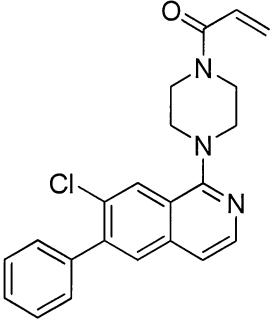
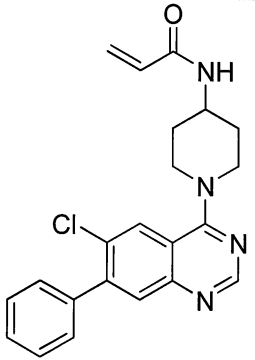
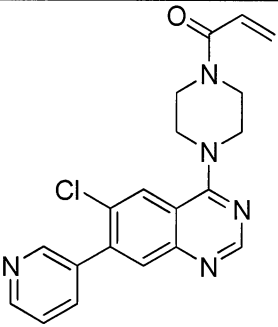
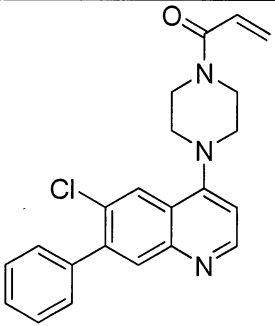
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
66		(E)-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)-1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)piperazin-2-cacbonitril	A	495,40
67		1-(4-(6-clo-7-phenylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	379,30
68		1-(4-(6-clo-7-xyclopropylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	A	343,25
69		2-(1-acryloyl-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)axetamit	A	470,35
70		2-(1-acryloyl-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)axetonitril	A	452,35

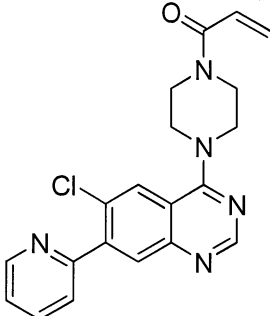
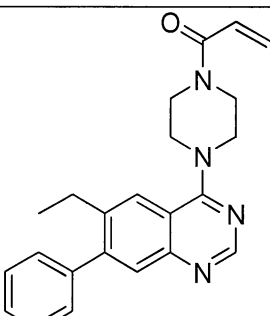
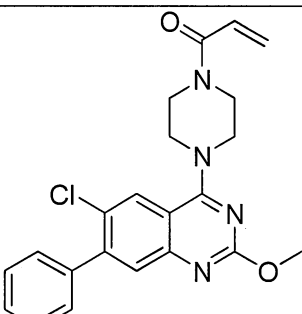
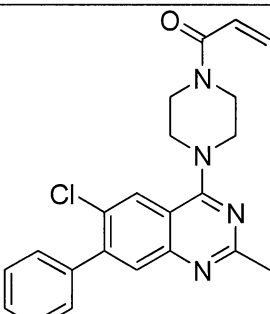
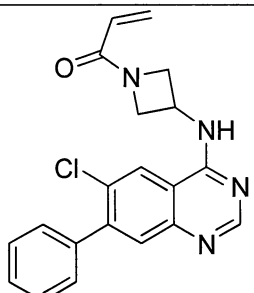
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
71		1-(4-(6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	A	379,30
72		1-(4-(6-clo-7-(2-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	A	413,25
73		1-(4-(6-clo-7-(3-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	A	413,3
74		1-(4-(6-clo-7-(2-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	A	395,25

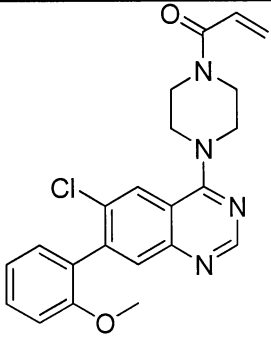
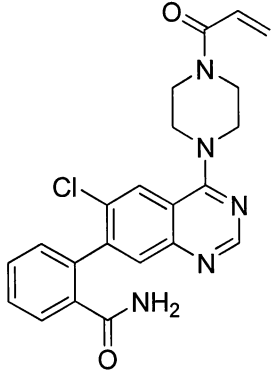
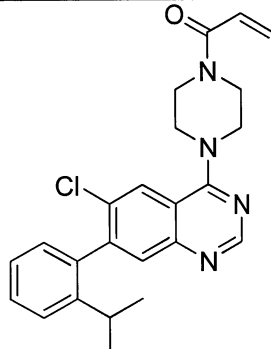
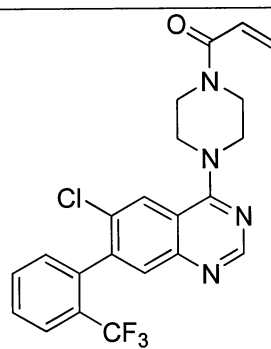
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
75		1-(4-(6-clo-7-(3-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	A	395,25
76		1-(4-(6-clo-7-phenoxyquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	L	395,25
77		1-(4-(6-clo-7-(2-ethylphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	A	407,75
78		1-(4-(6-clo-7-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	A	413,25
79		1-(4-(6-clo-7-(3-ethylphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	A	407,30

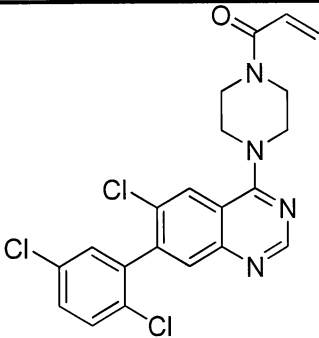
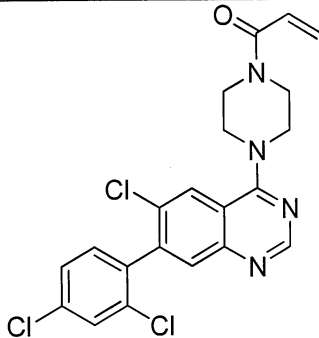
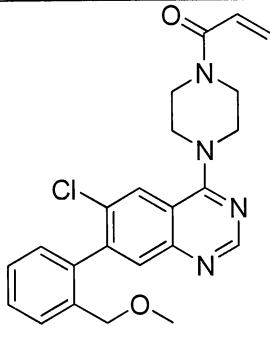
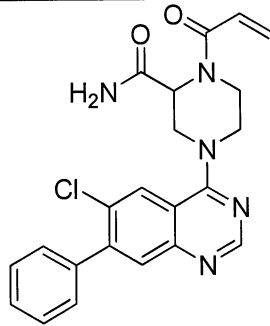
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
80		1-(4-(6-clo-7-(piperidin-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	L	387,25
81		1-(4-(6-clo-7-(2-flophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	A	397,25
82		(E)-1-(4-(6-clo-7-phenylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-(dimetylamino)but-2-en-1-on	A	436,40
83		1-(4-(6-clo-7-(4-flophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	A	397,25

số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
84		1-(4-(6-clo-7-(3-flophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	A	397,25
85		2-(1-acryloyl-4-(6-clo-7-phenylquinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)axetonitril	A	418,30
86		1-(4-(6-yclopropyl-7-phenylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	385,75
87		1-(4-(7-phenylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	345,20

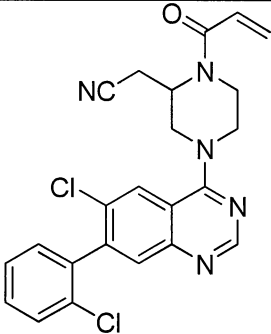
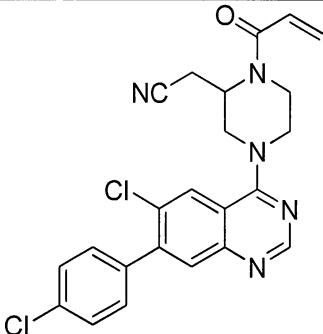
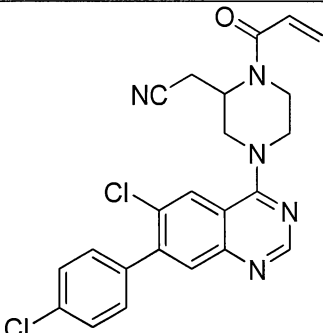
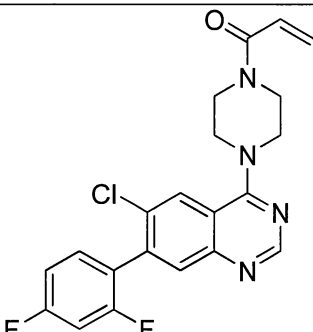
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
88		1-(4-(7-clo-6-phenylisoquinolin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	D	378,20
89		N-(1-(6-clo-7-phenylquinazolin-4-yl)piperidin-4-yl)acrylamit	B	393,25
90		1-(4-(6-clo-7-(pyridin-3-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	380,25
91		1-(4-(6-clo-7-phenylquinolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	E	378,20

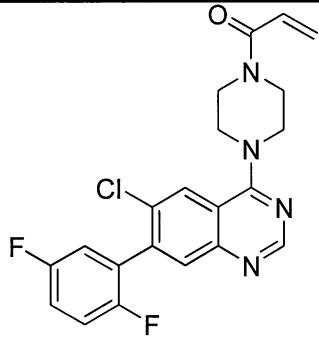
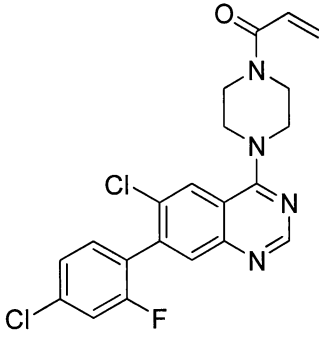
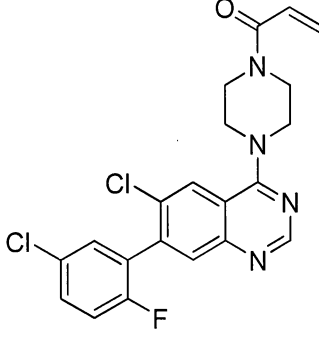
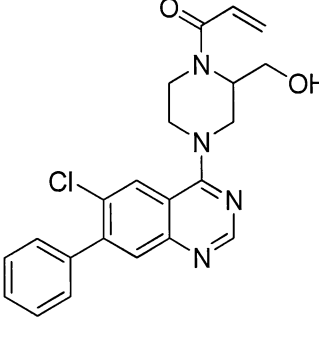
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
92		1-(4-(6-clo-7-(pyridin-2-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	380,25
93		1-(4-(6-etyl-7-phenylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	373,75
94		1-(4-(6-clo-2-metox-7-phenylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	F	409,30
95		1-(4-(6-clo-2-metyl-7-phenylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	M	393,70
96		1-(3-(6-clo-7-phenylquinazolin-4-ylamino)azetidin-1-yl)prop-2-en-1-on	A	365,20

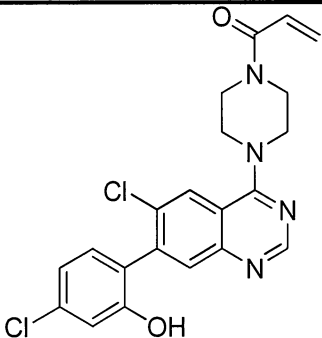
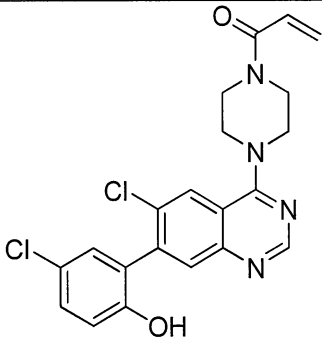
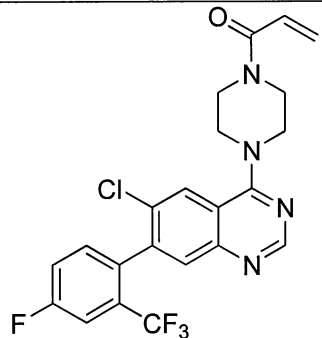
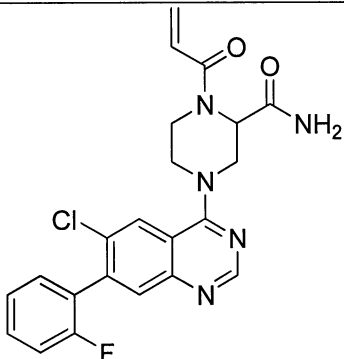
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
97		1-(4-(6-clo-7-(2-metoxyphe-nyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	409,7
98		2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-cloquinazolin-7-yl)benzamit	B	422,30
99		1-(4-(6-clo-7-(2-isopropylphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	421,35
100		1-(4-(6-clo-7-(2-(triflometyl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	447,80

số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	$[M+H]^+$
101		1-(4-(6-clo-7-(2,5-diclophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	447,25
102		1-(4-(6-clo-7-(2,4-diclophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	447,30
103		1-(4-(6-clo-7-(2-(metoxymetyl)phenyl)quinazol in-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	423,35
104		1-acryloyl-4-(6-clo-7-phenylquinazolin-4-yl)piperazin-2-cacboxamit	B	422,35

số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
105		2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)benzonitril	B	405,20
106		2-(1-acryloyl-4-(6-chloro-7-(2-fluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)axetonitril	B	437,30
107		2-(1-acryloyl-4-(6-chloro-7-(2-ethylphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)axetonitril	B	446,35
108		1-(4-(6-chloro-7-(2-(hydroxymethyl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	409,30

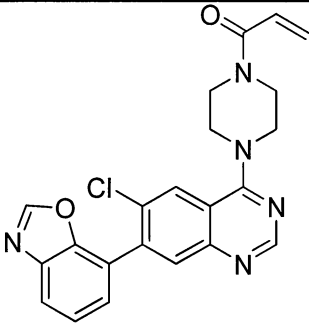
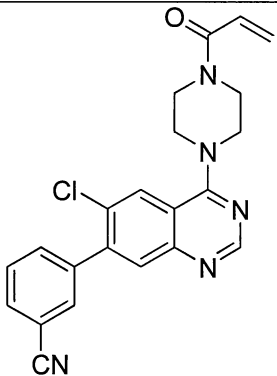
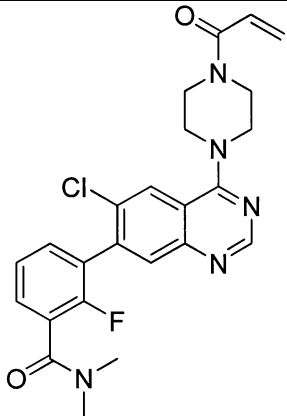
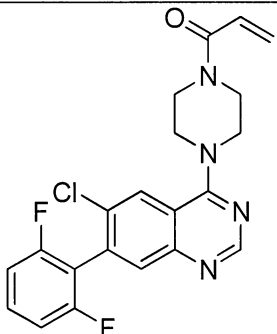
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
109		2-(1-acryloyl-4-(6-clo-7-(2-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)axetonitril	B	452,30
110		2-(1-acryloyl-4-(6-clo-7-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)axetonitril	B	452,25
111		2-(1-acryloyl-4-(6-clo-7-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)axetonitril	B	452,25
112		1-(4-(6-clo-7-(2,4-diflophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	415,0

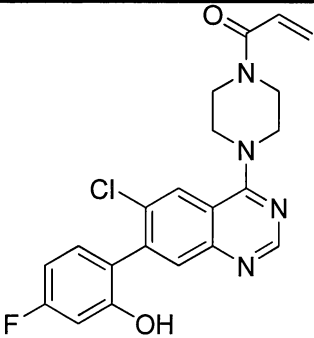
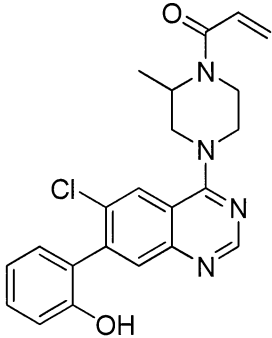
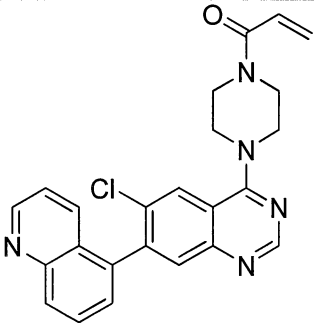
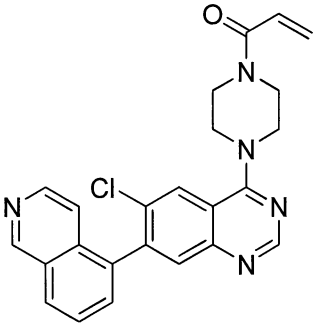
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
113		1-(4-(6-clo-7-(2,5-diflophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	415,10
114		1-(4-(6-clo-7-(4-clo-2-flophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	431,05
115		1-(4-(6-clo-7-(5-clo-2-flophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	431,05
116		1-(4-(6-clo-7-phenylquinazolin-4-yl)-2-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	409,25

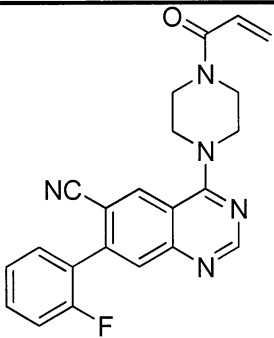
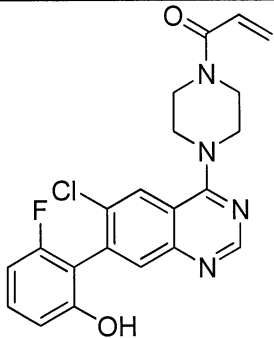
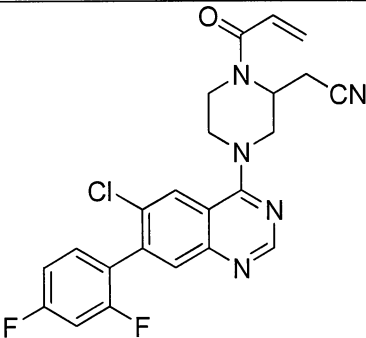
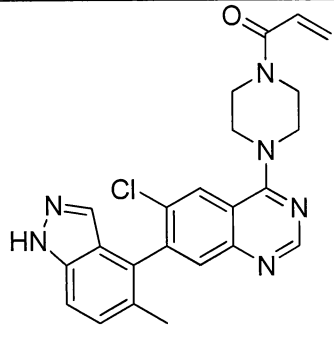
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
117		1-(4-(6-clo-7-(4-clo-2-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	429,35
118		1-(4-(6-clo-7-(5-clo-2-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	429,30
119		1-(4-(6-clo-7-(4-flo-2-(triflometyl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	465,35
120		1-acryloyl-4-(6-clo-7-(2-flophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-cacboxamit	B	440,30

số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
121		1-acryloyl-4-(6-clo-7-(2-(triflometyl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-cacboxamit	B	490,40
122		1-(4-(6-clo-7-(5-flo-2-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	413,30
123		1-(4-(6-clo-7-(naphtalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	429,35
124		1-(4-(6-clo-7-(2-(triflometyl)phenyl)quinazolin-4-yl)-2-metylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	461,35

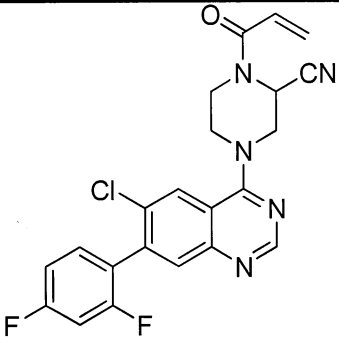
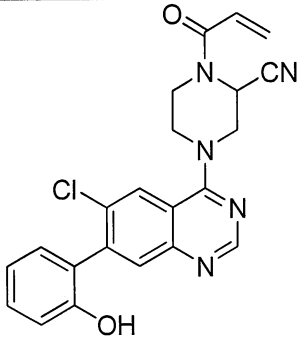
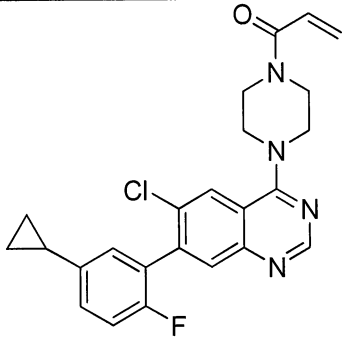
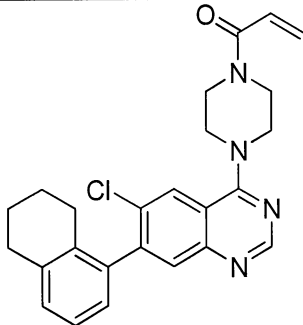
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
125		2-(1-acryloyl-4-(6-clo-7-(2-(triflometyl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)axetonitril	B	486,40
126		1-(4-(6-clo-7-(2-xyclopropylphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	419,20
127		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-7-(2-flophenyl)quinolin-3-cacbonitril	G	421,30
128		1-(4-(6-clo-7-(2-clo-5-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	430,10

số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
129		1-(4-(7-(benzo[d]oxazol-7-yl)-6-chloroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	420,10
130		3-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)benzonitril	B	404,10
131		3-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)-2-fluoro-N,N-dimethylbenzamid	B	468,10
132		1-(4-(6-chloro-7-(2,6-difluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	415,3

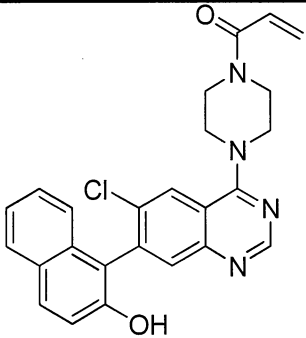
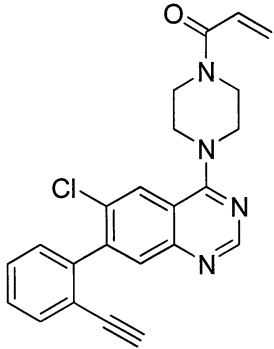
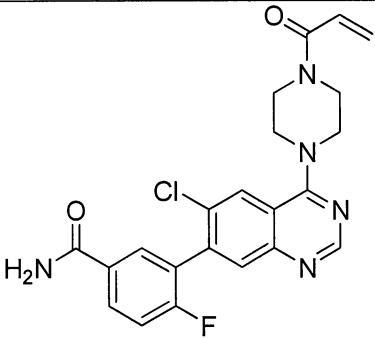
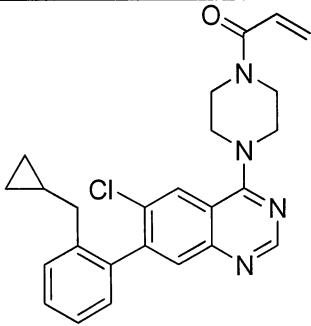
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
133		1-(4-(6-clo-7-(4-flo-2-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	413,30
134		1-(4-(6-clo-7-(2-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)-2-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	409,30
135		1-(4-(6-clo-7-(quinolin-5-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	430,30
136		1-(4-(6-clo-7-(isoquinolin-5-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	430,35

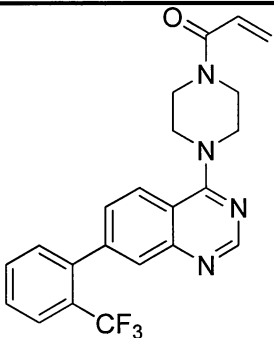
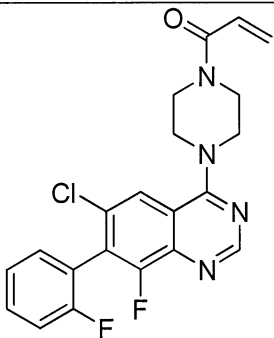
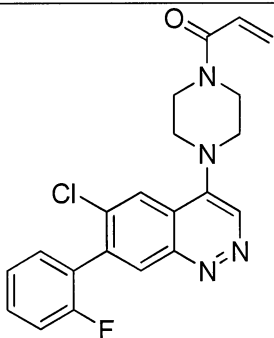
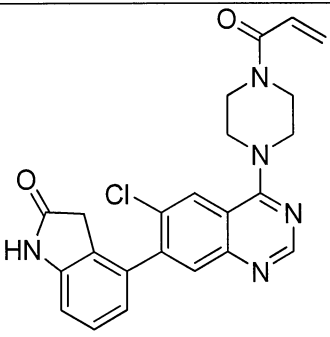
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
137		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-(2-fluorophenyl)quinazolin-6-carbonitril	B	388,30
138		1-(4-(6-chloro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	413,25
139		2-(1-acryloyl-4-(6-chloro-7-(2,4-difluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)axetonitril	B	454,30
140		1-(4-(6-chloro-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	Q	433,15

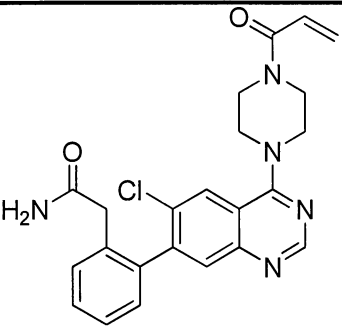
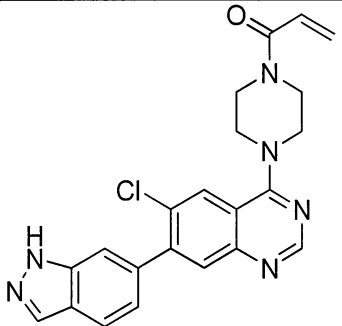
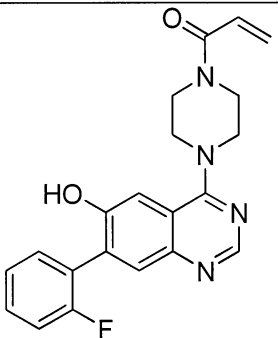
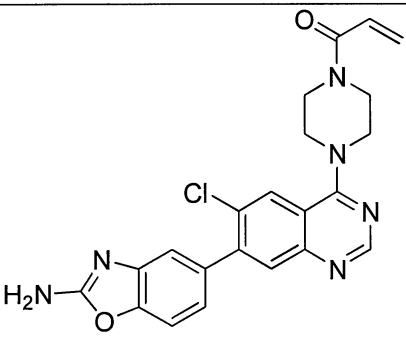
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
141		1-(4-(6-clo-7-(2-flo-5-(triflometoxy)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	481,10
142		3-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-cloquinazolin-7-yl)-N-cyclopropylbenzamidit	B	462,20
143		1-(3-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-cloquinazolin-7-yl)-4-flophenyl)cyclopropanacarbonit ril	B	462,10
144		1-(4-(6-clo-7-(1H-indazol-5-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	419,25

số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
145		1-acryloyl-4-(6-clo-7-(2,4-diflophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-cacbonitril	B	440,30
146		1-acryloyl-4-(6-clo-7-(2-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-cacbonitril	B	420,25
147		1-(4-(6-clo-7-(5-xyclopropyl-2-flophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	437,10
148		1-(4-(6-clo-7-(5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	433,20

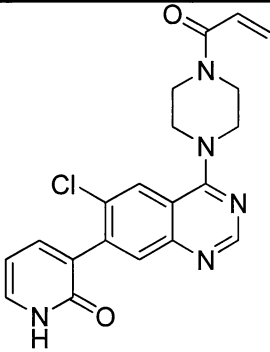
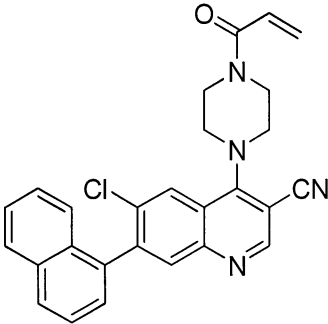
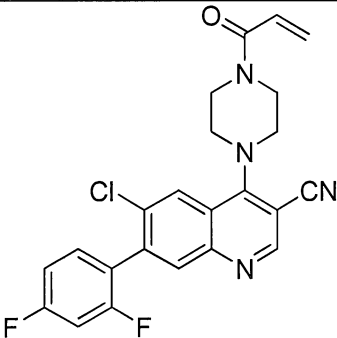
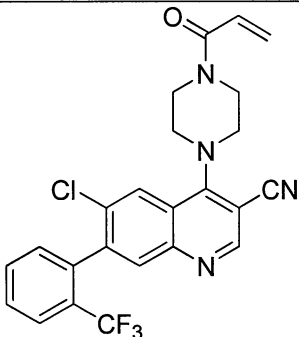
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
149		1-(4-(7-(3-aminobenzo[d]isoxazol-4-yl)-6-chloroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	435,30
150		1-(4-(7-(2-flophenyl)-6-(triflometyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	R	431,30
151		1-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-7-clo-6-(2,4-diflophenyl)quinoxalin-2(1H)-on	S	430,30
152		1-(4-(6-clo-7-(1H-indazol-7-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	419,30

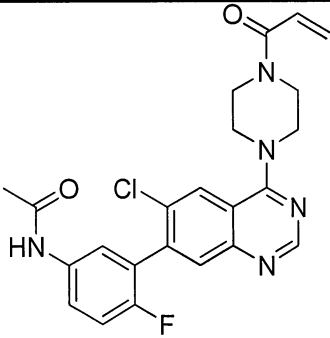
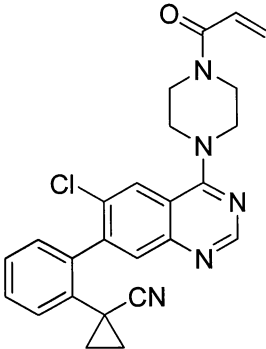
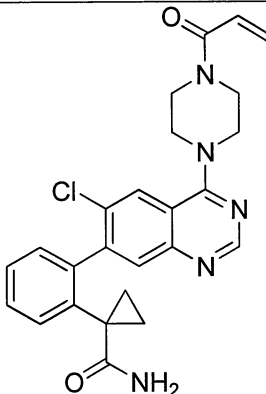
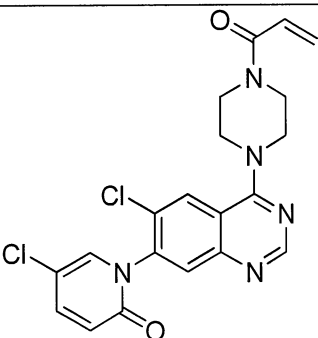
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
153		1-(4-(6-clo-7-(2-hydroxynaphtalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	Q	445,10
154		1-(4-(6-clo-7-(2-etylnylphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	403,25
155		3-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-cloquinazolin-7-yl)-4-flobenzamit	B	440,25
156		1-(4-(6-clo-7-(2-(xyclopropylmetyl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	433,35

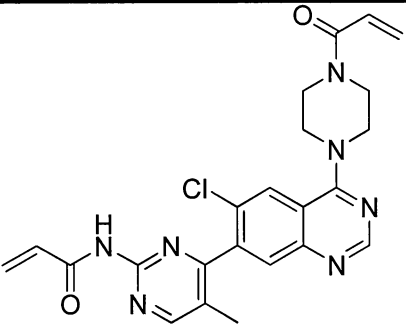
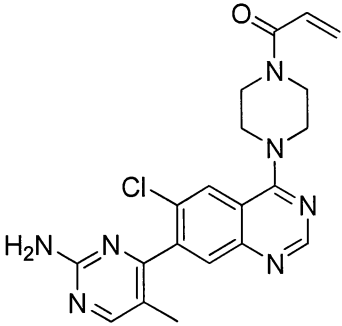
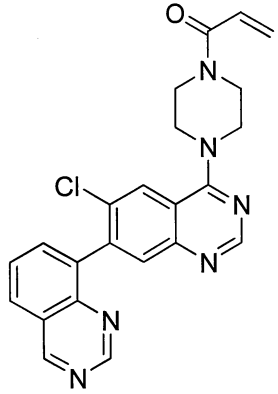
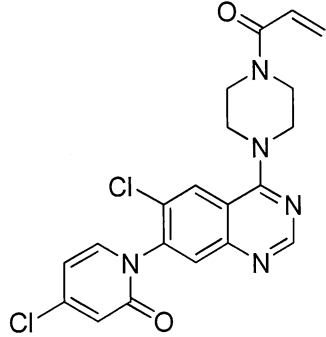
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
157		1-(4-(7-(2-(trifluoromethyl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	413,10
158		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(2-flophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	O	415,25
159		1-(4-(6-clo-7-(2-flophenyl)cinnolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	N	397,25
160		4-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-cloquinazolin-7-yl)indolin-2-on	B	434,25

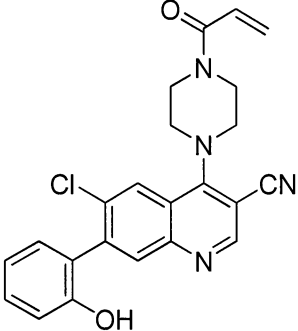
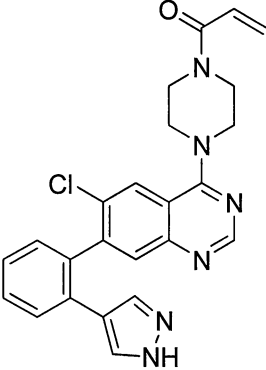
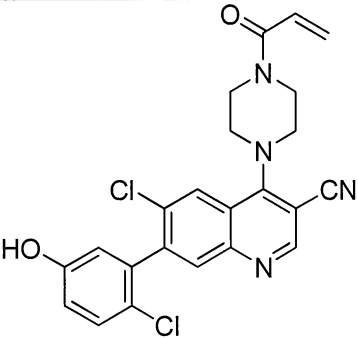
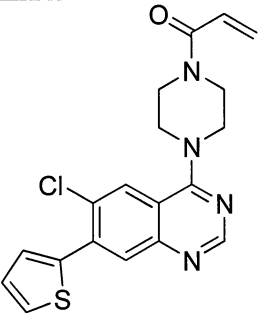
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
161		2-(2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)phenyl)axetamit	B	436,1
162		1-(4-(6-clo-7-(1H-indazol-6-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	419,3
163		1-(4-(7-(2-flophenyl)-6-hydroxyquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	A	379,25
164		1-(4-(7-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-6-cloquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	435,25

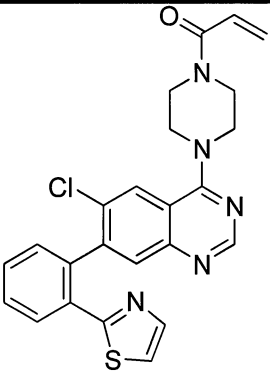
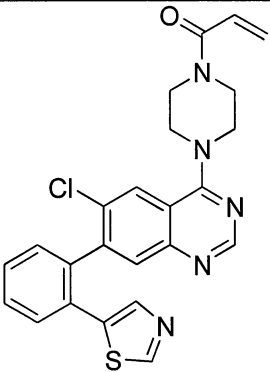
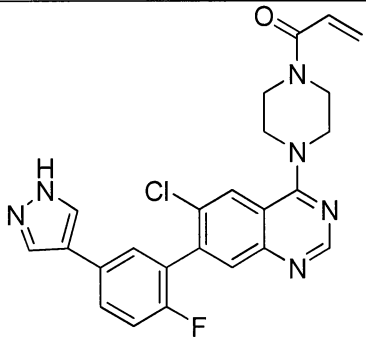
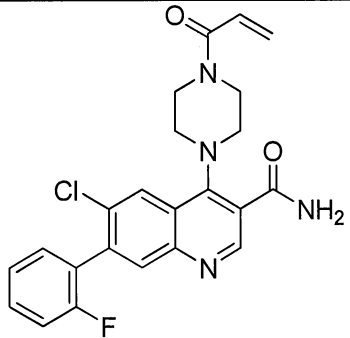
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
165		1-(4-(7-(1H-benzo[d]imidazol-4-yl)-6-cloquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	419,30
166		1-(4-(6-(2-(trifluoromethyl)phenyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	H	419,10
167		1-(4-(6-clo-7-(1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	419,30
168		2-(2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-cloquinazolin-7-yl)phenyl)axetonitril	B	418,1
169		1-(4-(6-clo-7-(4-hydroxy-2-(trifluoromethyl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	463,30

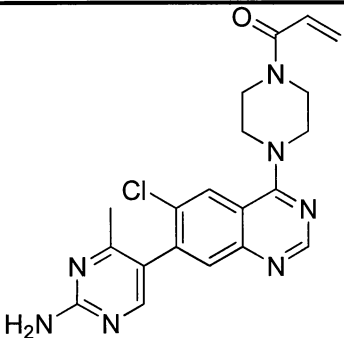
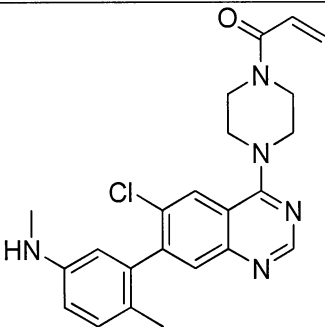
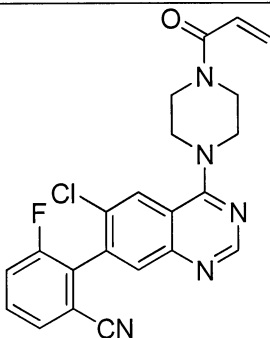
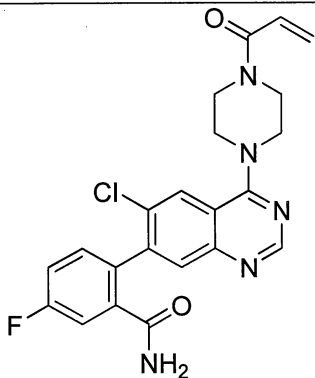
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
170		3-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)pyridin-2(1H)-on	B	396,25
171		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-7-(naphthalen-1-yl)quinolin-3-carbonitril	P	453,30
172		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-7-(2,4-diflophenyl)quinolin-3-carbonitril	P	439,25
173		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-7-(2-(triflometyl)phenyl)quinolin-3-carbonitril	P	471,35

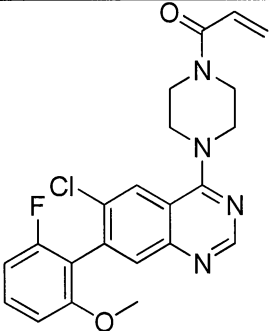
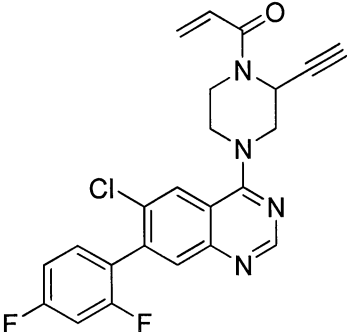
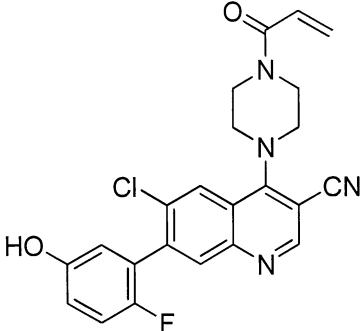
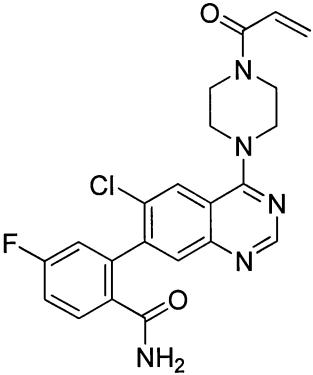
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
174		N-(3-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-cloquinazolin-7-yl)-4-flophenyl)axetamit	B	454,10
175		1-(2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-cloquinazolin-7-yl)phenyl)xcyclopropancacbonit ril	B	444,1
176		1-(2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-cloquinazolin-7-yl)phenyl)xcyclopropancacboxa mit	B	462,2
177		1-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-cloquinazolin-7-yl)-5-clopyridin-2(1H)-on	T	430,20

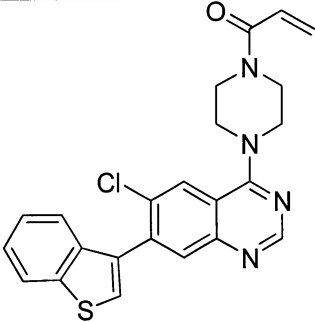
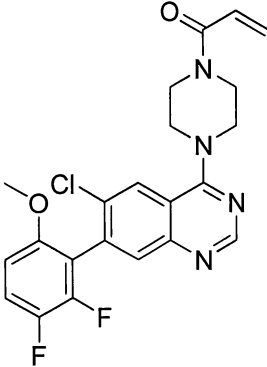
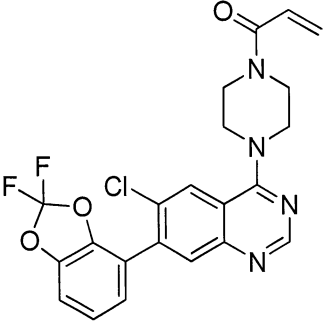
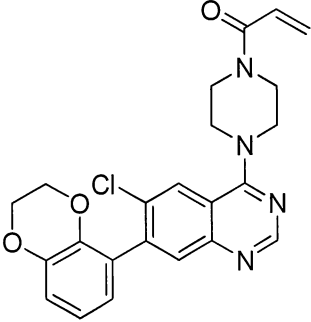
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
178		N-(4-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-cloquinazolin-7-yl)-5-methylpyrimidin-2-yl)acrylamit	B	464,10
179		1-(4-(7-(2-amino-5-methylpyrimidin-4-yl)-6-cloquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	410,10
180		1-(4-(6-clo-7,8'-biquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	431,10
181		1-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-cloquinazolin-7-yl)-4-clopyridin-2(1H)-on	T	430,10

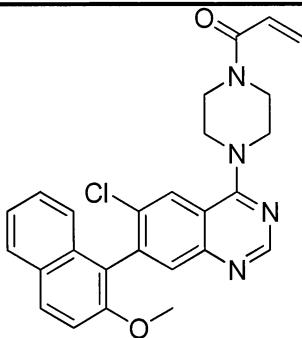
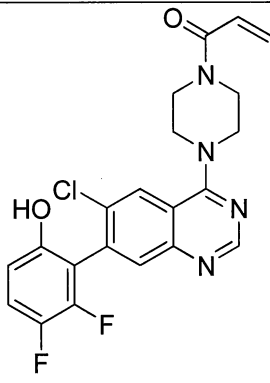
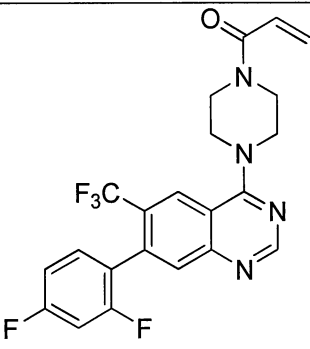
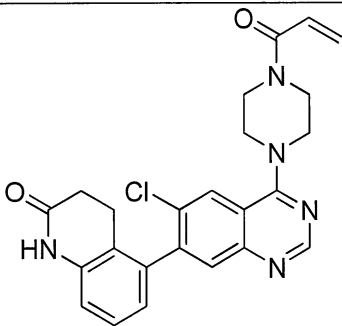
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
182		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-7-(2-hydroxyphenyl)quinolin-3-carbonitril	P	419,15
183		1-(4-(7-(2-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-6-cloquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	445,20
184		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-7-(2-chloro-5-hydroxyphenyl)quinolin-3-carbonitril	P	453,15
185		1-(4-(6-chloro-7-(thiophen-2-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	385,10

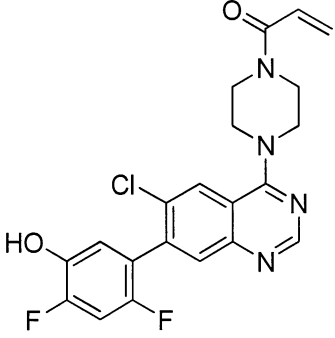
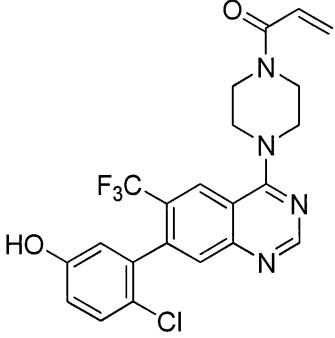
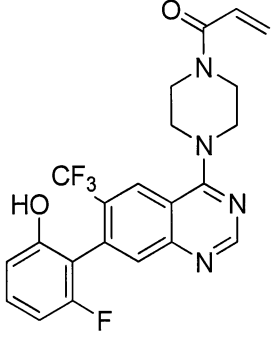
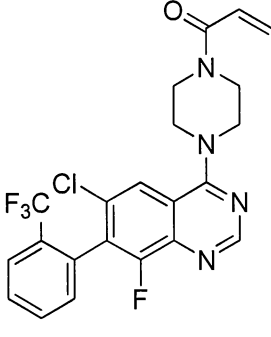
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
186		1-(4-(6-clo-7-(2-(thiazol-2-yl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	U	462,25
187		1-(4-(6-clo-7-(2-(thiazol-5-yl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	U	462,25
188		1-(4-(6-clo-7-(2-flo-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	463,20
189		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-7-(2-flophenyl)quinolin-3-cacboxamit	P	439,60

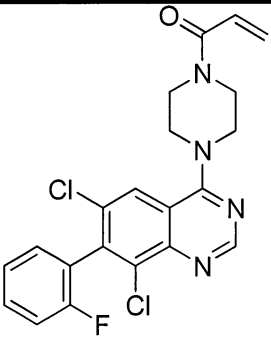
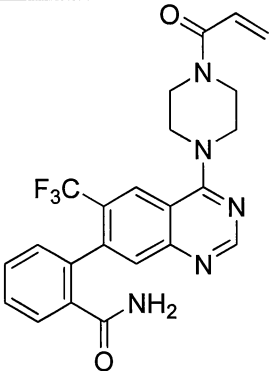
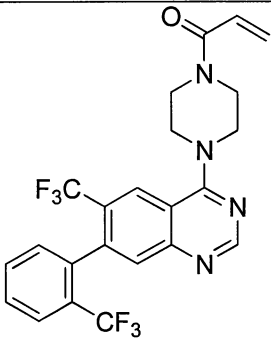
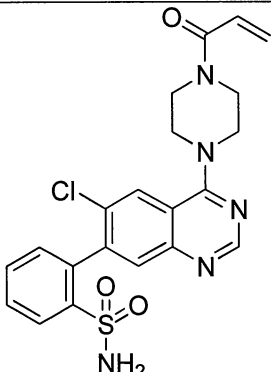
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
190		1-(4-(7-(2-amino-4-methylpyrimidin-5-yl)-6-chloroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	410,10
191		1-(4-(6-chloro-7-(2-methyl-5-(methylamino)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	422,20
192		2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)-3-fluorobenzonitril	B	422,10
193		2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)-5-fluorobenzamidit	B	440,20

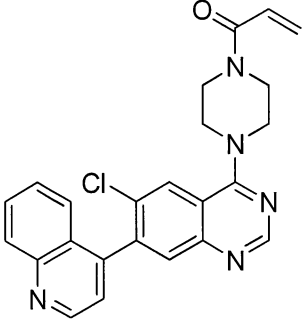
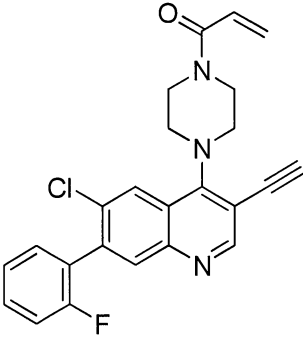
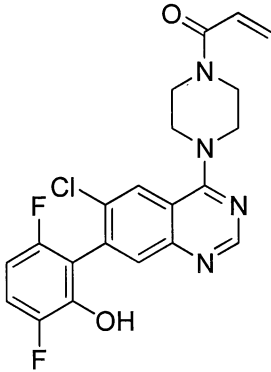
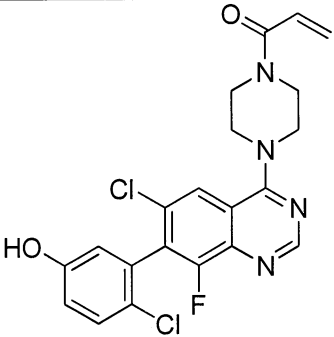
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
194		1-(4-(6-clo-7-(2-flo-6-metoxyphe-nyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	427,15
195		1-(4-(6-clo-7-(2,4-diflophenyl)quinazolin-4-yl)-2-ety-nylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	439,15
196		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-7-(2-flo-5-hydroxyphenyl)quinolin-3-cacbonitril	P	437,15
197		2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-cloquinazolin-7-yl)-4-flo-benzamit	B	440,20

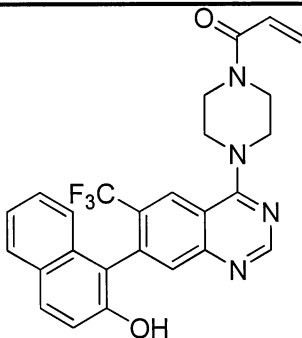
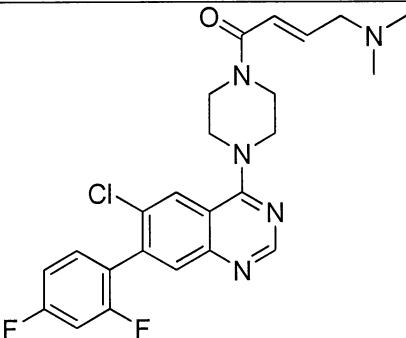
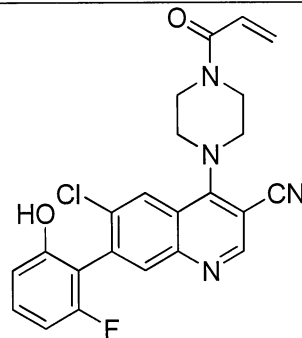
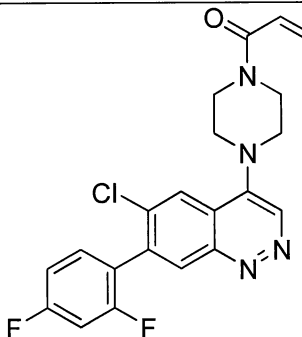
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
198		1-(4-(7-(benzo[b]thiophen-3-yl)-6-chloroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	435,15
199		1-(4-(6-chloro-7-(2,3-difluoro-6-methoxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	445,1
200		1-(4-(6-chloro-7-(2,2-diflorobenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	459,10
201		1-(4-(6-chloro-7-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-5-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	437,1

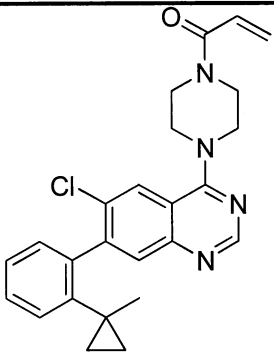
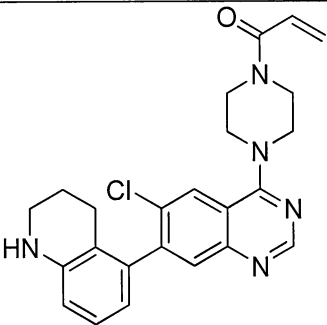
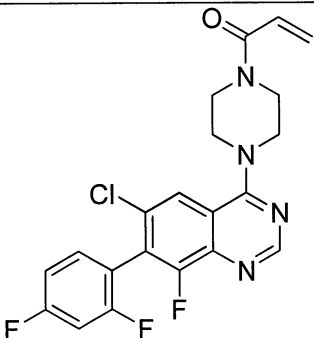
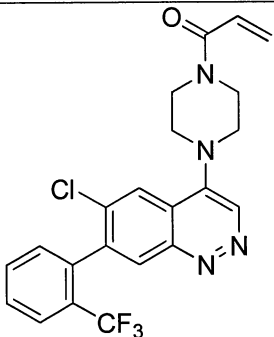
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
202		1-(4-(6-clo-7-(2-metoxynaphtalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	O	459,15
203		1-(4-(6-clo-7-(2,3-diflo-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	431,10
204		1-(4-(7-(2,4-diflophenyl)-6-(triflometyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	449,15
205		5-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-cloquinazolin-7-yl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on	B	448,15

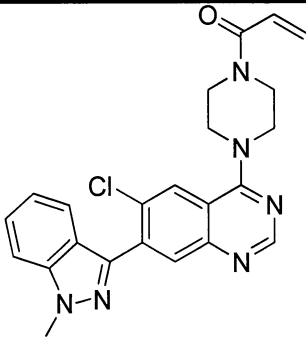
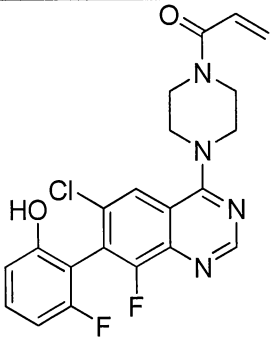
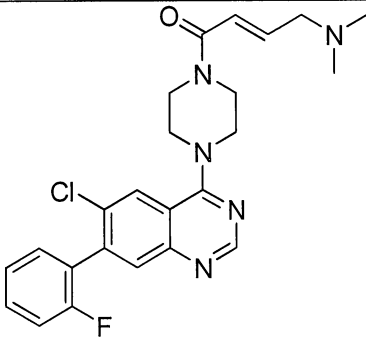
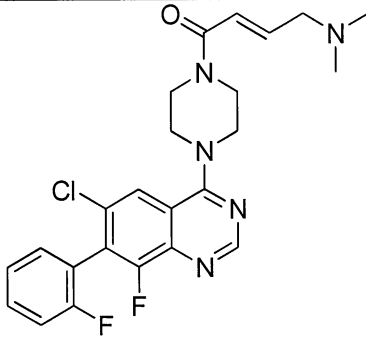
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
206		1-(4-(6-clo-7-(2,4-diflo-5-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	U	431,10
207		1-(4-(7-(2-clo-5-hydroxyphenyl)-6-(triflometyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	R	463,15
208		1-(4-(7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-6-(triflometyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	R	447,20
209		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(2-(triflometyl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	O	465,15

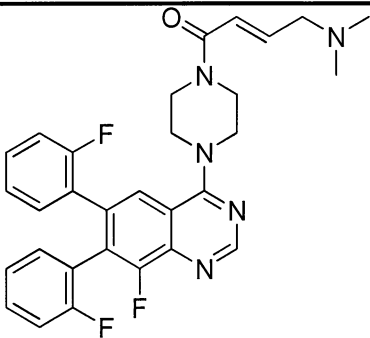
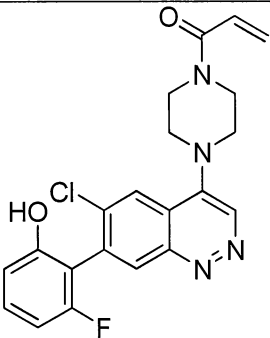
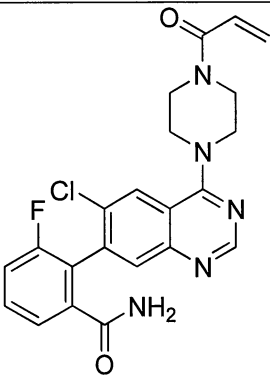
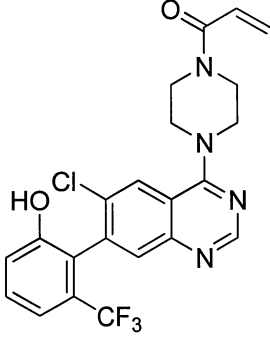
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
210		1-(4-(6,8-diclo-7-(2-flophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	R	431,10
211		2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-(triflometyl)quinazolin-7-yl)benzamid	R	456,15
212		1-(4-(6-(triflometyl)-7-(2-(triflometyl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	R	481,20
213		2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-cloquinazolin-7-yl)benzensulfonamid	B	458,10

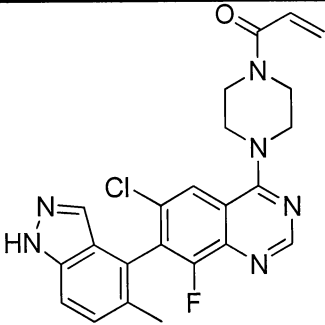
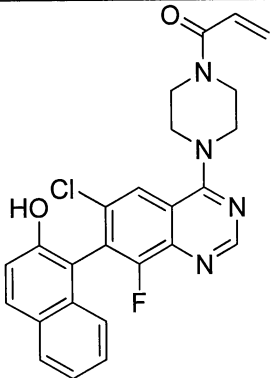
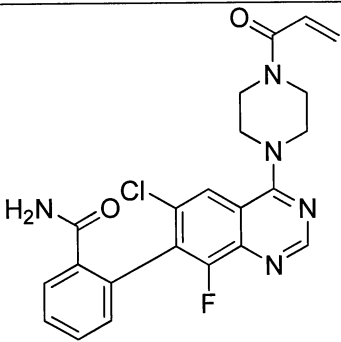
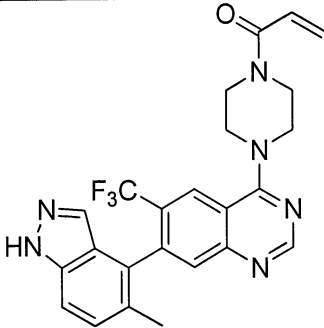
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
214		1-(4-(6-clo-7-(quinolin-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	Q	430,10
215		1-(4-(6-clo-3-etylnyl-7-(2-flophenyl)quinolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	G	430,10
216		1-(4-(6-clo-7-(3,6-diflo-2-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	U	431,15
217		1-(4-(6-clo-7-(2-clo-5-hydroxyphenyl)-8-floquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	O	447,05

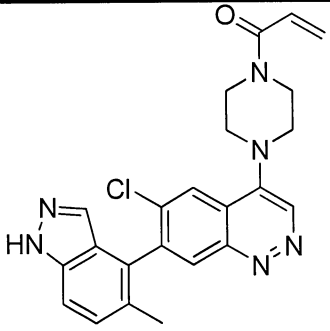
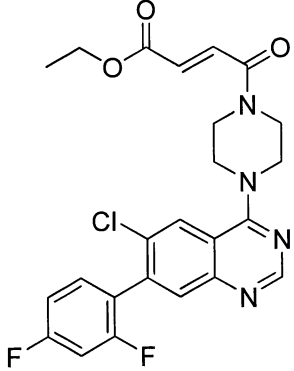
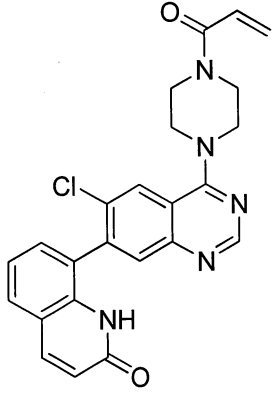
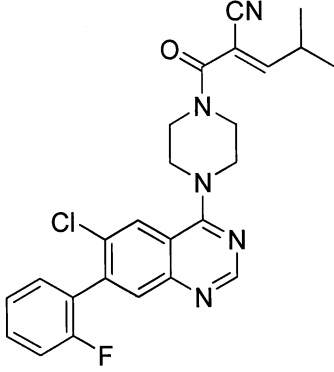
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
218		1-(4-(7-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)-6-(trifluoromethyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	R	479,20
219		(E)-1-(4-(6-chloro-7-(2,4-difluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-(dimethylamino)but-2-en-1-on	O	472,10
220		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)quinolin-3-cacbonitril	P	437,15
221		1-(4-(6-chloro-7-(2,4-difluorophenyl)cinnolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	N	415,10

số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
222		1-(4-(6-clo-7-(2-(1-methylcyclopropyl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	433,20
223		1-(4-(6-clo-7-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	434,15
224		1-(4-(6-clo-7-(2,4-diflophenyl)-8-floquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	O	433,10
225		1-(4-(6-clo-7-(2-(triflometyl)phenyl)cinnolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	N	447,05

số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
226		1-(4-(6-clo-7-(1-metyl-1H-indazol-3-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	433,05
227		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	O	431,05
228		(E)-1-(4-(6-clo-7-(2-flophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-(dimetylamino)but-2-en-1-on	B	454,15
229		(E)-1-(4-(6-clo-8-flo-7-(2-flophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-(dimetylamino)but-2-en-1-on	O	472,15

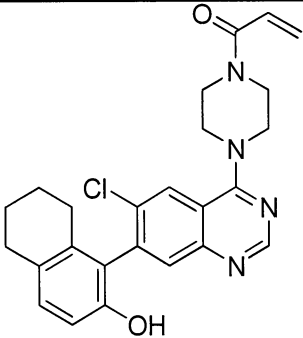
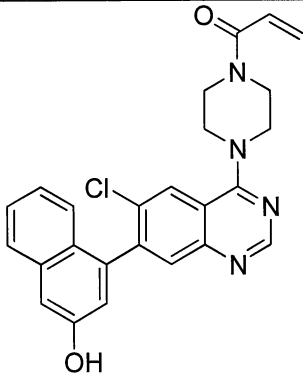
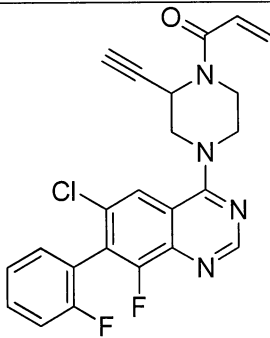
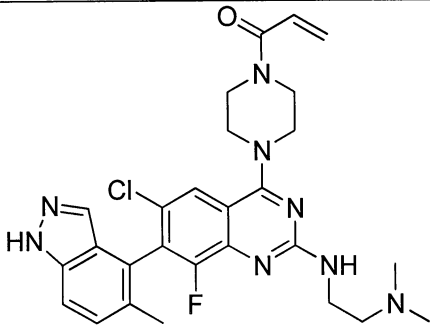
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
230		(E)-4-(dimethylamino)-1-(4-(8-flo-6,7-bis(2-flophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)but-2-en-1-on	O	532,25
231		1-(4-(6-clo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)cinnolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	N	413,10
232		2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-cloquinazolin-7-yl)-3-flobenzamidit	Q	440,10
233		1-(4-(6-clo-7-(2-hydroxy-6-(triflometyl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	463,10

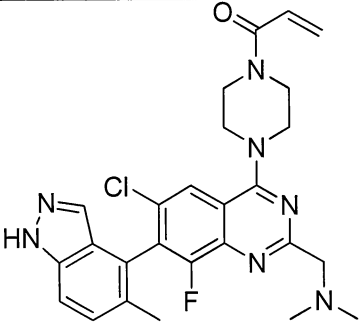
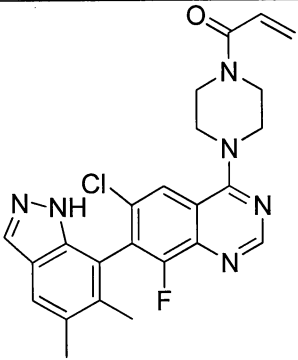
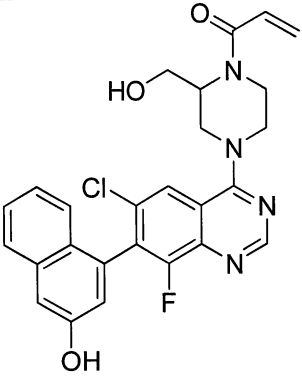
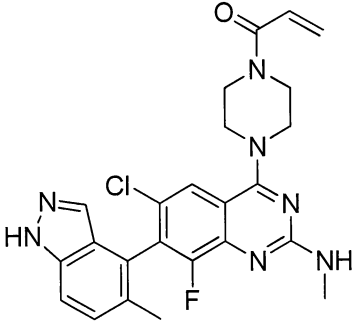
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
234		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	O	451,1
235		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(2-hydroxynaphtalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	O	463,10
236		2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-8-floquinazolin-7-yl)benzamid	O	440,10
237		1-(4-(7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-6-(triflometyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	R	467,20

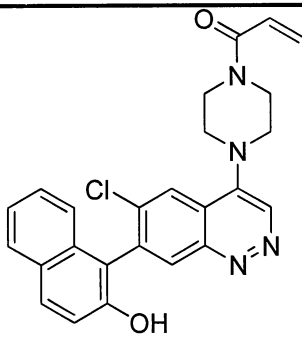
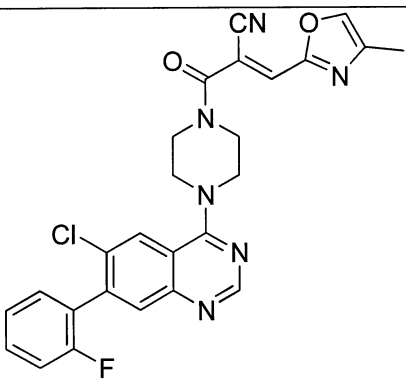
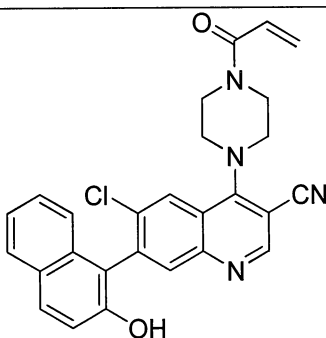
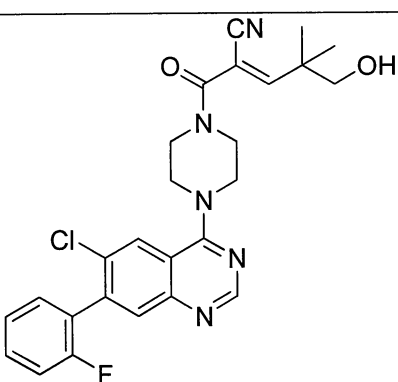
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
238		1-(4-(6-clo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)cinnolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	N	433,10
239		(E)-etyl 4-(4-(6-clo-7-(2,4-diflophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-oxobut-2-enoate	O	487,10
240		8-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-cloquinazolin-7-yl)quinolin-2(1H)-on	U	446,10
241		(E)-2-(4-(6-clo-7-(2-flophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-cacbonyl)-4-metypent-2-enenitril	B	464,10

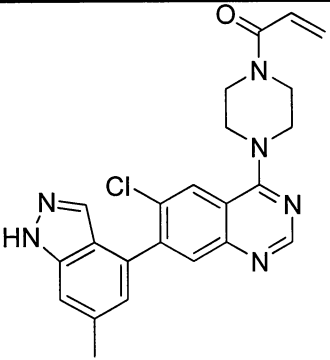
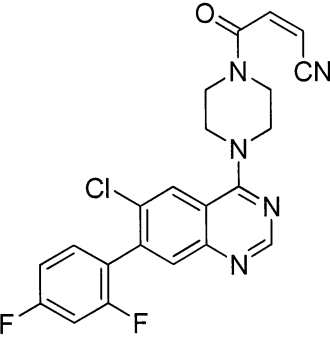
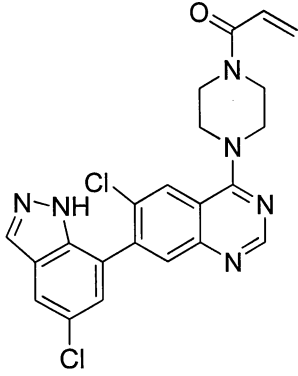
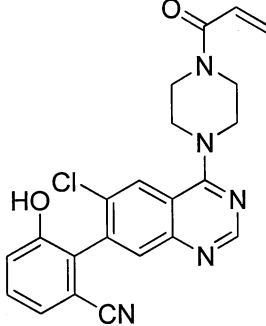
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
242		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluorophenyl)quinolin-3-carbonitril	P	439,10
243		2-(1-acryloyl-4-(6-chloro-8-fluoro-7-(trifluoromethyl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)axetonitril	O	504,10
244		1-(4-(6-chloro-7-(5-methoxy-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	449,10
245		(E)-2-(4-(6-chloro-7-(2-fluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-carbonyl)-3-(thiazol-5-yl)acrylonitril	B	505,10

số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
246		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)quinolin-3-carbonitril	P	455,15
247		1-(4-(6-chloro-7-(2,4-difluorophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-hydroxybut-2-yn-1-on	B	443,1
248		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-2-(2-hydroxyethylamino)-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	AC	522,30
249		1-(4-(6-chloro-7-(3-methoxynaphthalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	459,1

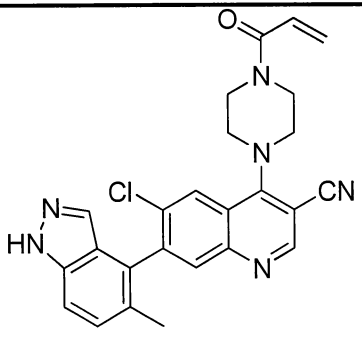
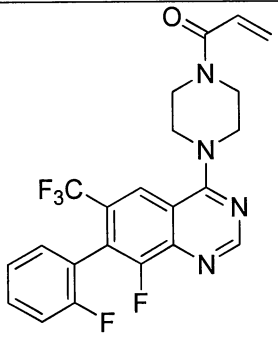
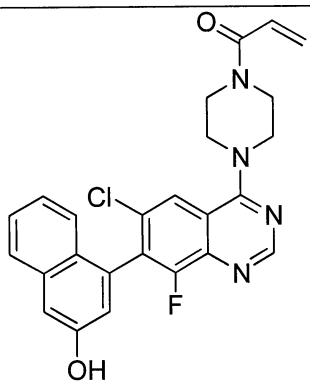
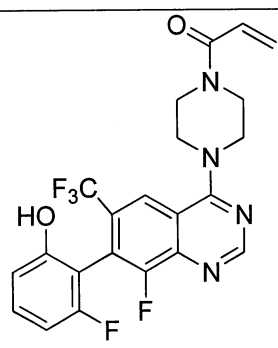
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
250		1-(4-(6-clo-7-(2-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	AF	449,10
251		1-(4-(6-clo-7-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	P	445,10
252		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(2-ethynylphenyl)quinazolin-4-yl)-2-etylnylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	O	439,10
253		1-(4-(6-clo-2-(2-(dimetylamino)etylamino)-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	AC	537,4

số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
254		1-(4-(6-clo-2-((dimethylamino)metyl)-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	AD	508,3
255		1-(4-(6-clo-7-(5,6-dimetyl-1H-indazol-7-yl)-8-floquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	Q	465,1
256		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)quinazolin-4-yl)-2-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	O	493,3
257		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-2-(metylamino)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	AC	480,2

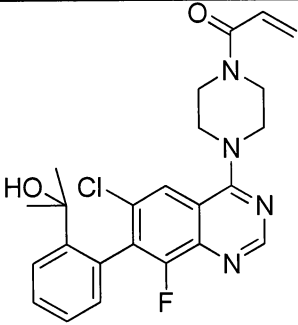
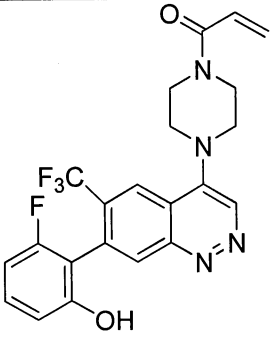
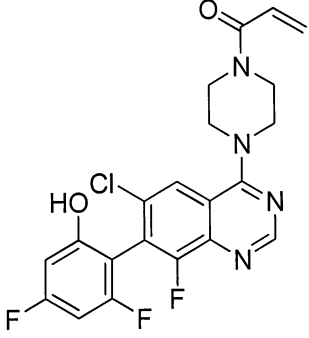
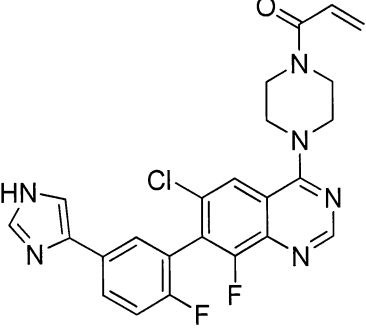
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
258		1-(4-(6-clo-7-(2-hydroxynaphtalen-1-yl)cinnolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	N	445,1
259		(E)-2-(4-(6-clo-7-(2-flophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-cacbonyl)-3-(4-metyloxazol-2-yl)acrylonitril	B	503,2
260		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-7-(2-hydroxynaphtalen-1-yl)quinolin-3-cacbonitril	P	469,1
261		(E)-2-(4-(6-clo-7-(2-flophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-cacbonyl)-5-hydroxy-4,4-dimethylpent-2-enenitril	B	494,4

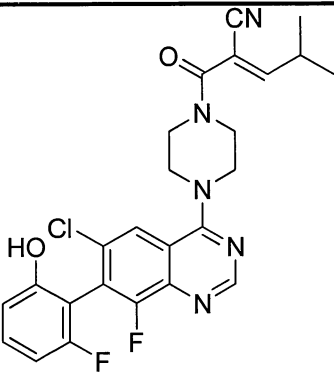
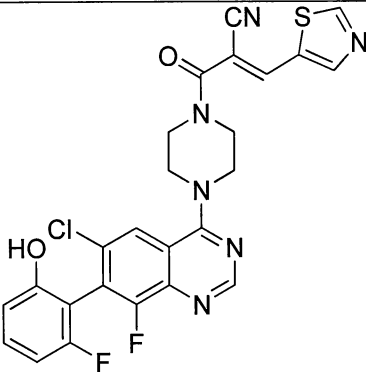
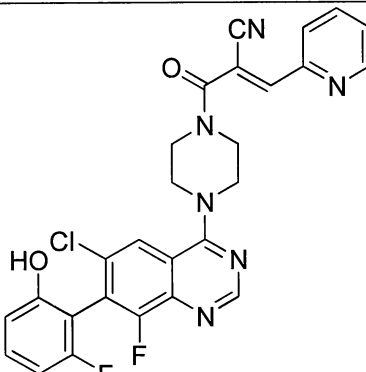
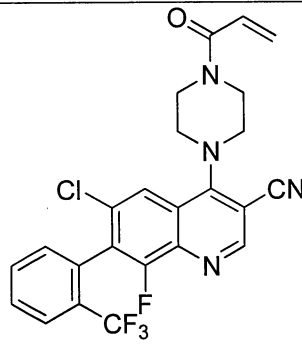
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
262		1-(4-(6-clo-7-(6-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	AF	494,3
263		(Z)-4-(4-(6-clo-7-(2,4-diflophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-oxobut-2-enenitril	B	440,1
264		1-(4-(6-clo-7-(5-clo-1H-indazol-7-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	AF	454,1
265		2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-cloquinazolin-7-yl)-3-hydroxybenzonitril	AF	420,1

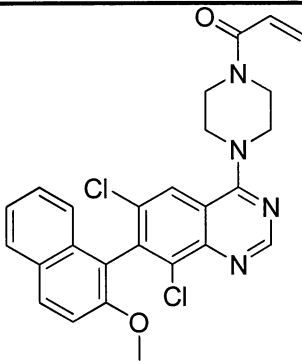
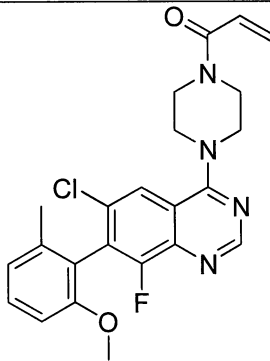
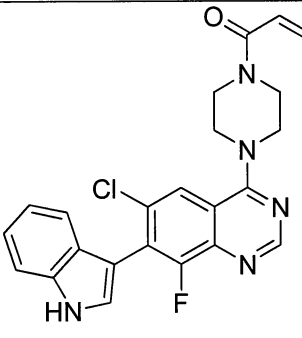
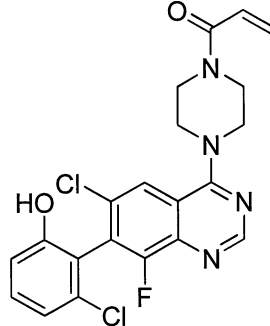
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
266		1-(4-(6-clo-7-(6-clo-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	453,1
267		1-(4-(6-clo-7-(2-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	455,1
268		1-(4-(6-clo-7-(6-metyl-1H-indazol-7-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	AF	433,2
269		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-8-flo-7-(2-hydroxynaphtalen-1-yl)quinolin-3-cacbonitril	P	487,1

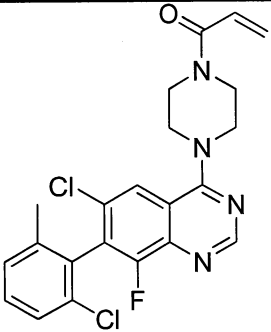
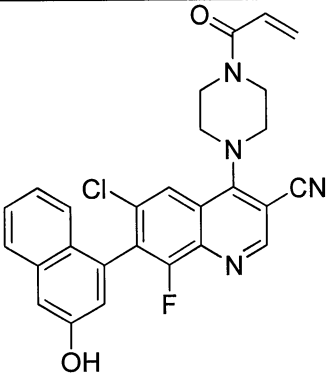
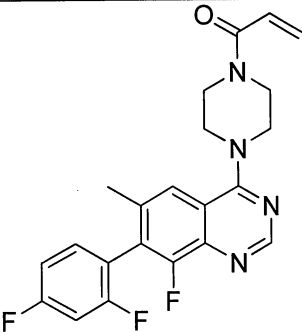
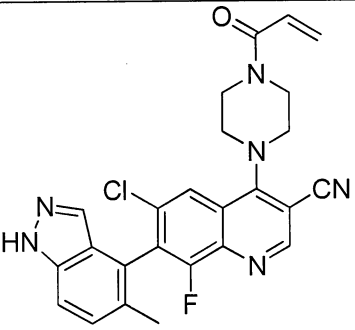
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
270		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinolin-3-cacbonitril	P	457,1
271		1-(4-(8-flo-7-(2-flophenyl)-6-(triflometyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	W	449,2
272		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	Q	463,2
273		1-(4-(8-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-6-(triflometyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	W	465,2

số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
274		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(6-metyl-1H-indazol-7-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	O	451,2
275		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(4-flo-2-(triflometyl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	O	483,2
276		1-(4-(7-(3-(1H-pyrazol-5-yl)phenyl)-6-cloquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	Q	445,2
277		1-(4-(6-clo-7-(3,6-diflo-2-hydroxyphenyl)-8-floquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	O	449,1

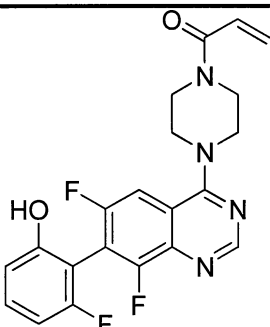
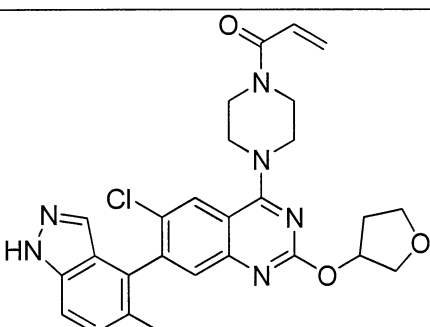
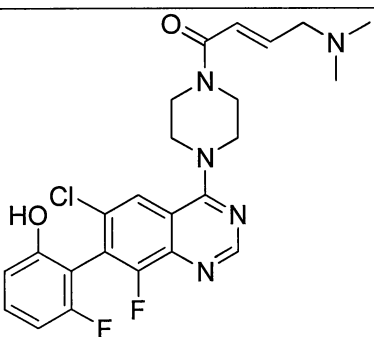
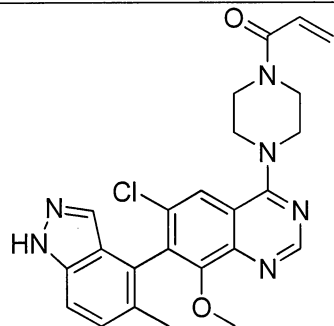
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
278		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(2-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	O	455,2
279		1-(4-(7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-6-(triflometyl)cinnolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	X	447,2
280		1-(4-(6-clo-7-(2,4-diflo-6-hydroxyphenyl)-8-floquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	O	449,1
281		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(2-flo-5-(1H-imidazol-4-yl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	O	481,2

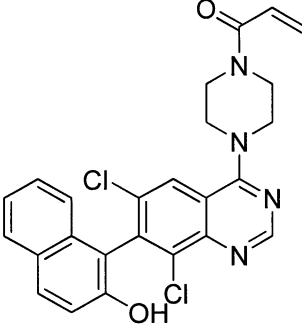
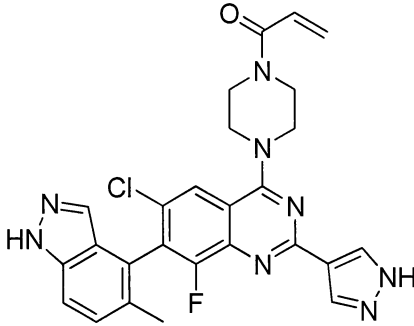
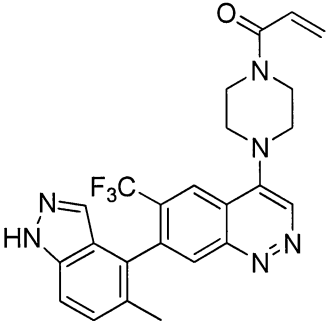
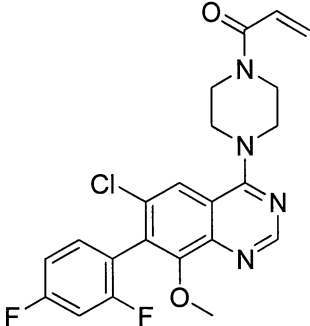
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
282		(E)-2-(4-(6-clo-8-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-cacbonyl)-4-metylpent-2-enenitril	O	498,2
283		(E)-2-(4-(6-clo-8-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-cacbonyl)-3-(thiazol-5-yl)acrylonitril	O	539,2
284		(E)-2-(4-(6-clo-8-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-cacbonyl)-3-(pyridin-2-yl)acrylonitril	O	533,2
285		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-8-flo-7-(2-(triflometyl)phenyl)quinolin-3-cacbonitril	P	489,2

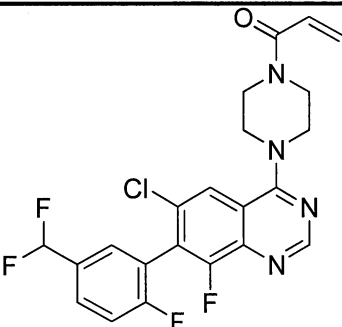
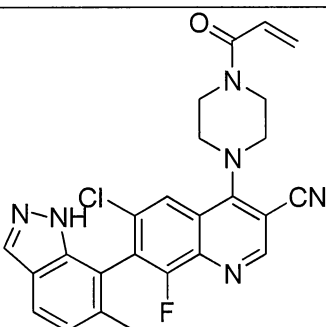
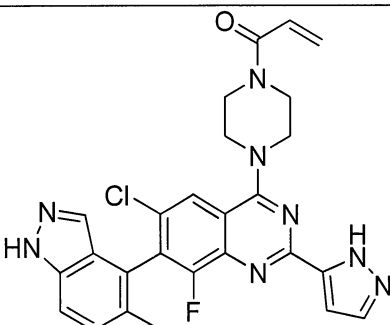
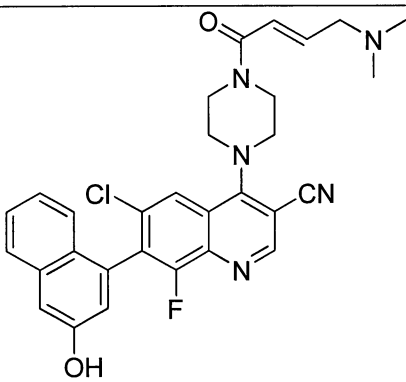
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
286		1-(4-(6,8-diclo-7-(2-metoxynaphtalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	V	494,1
287		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(2-metoxy-6-metylphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	Q	441,2
288		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(1H-indol-3-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	Q	436,1
289		1-(4-(6-clo-7-(2-clo-6-hydroxyphenyl)-8-floquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	O	448,0

số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
290		1-(4-(6-clo-7-(2-clo-6-metylphenyl)-8-floquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	Q	427,1
291		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-8-flo-7-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)quinolin-3-cacbonitril	P	487,1
292		1-(4-(7-(2,4-diflophenyl)-8-flo-6-metylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	AJ	413,2
293		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinolin-3-cacbonitril	P	475,2

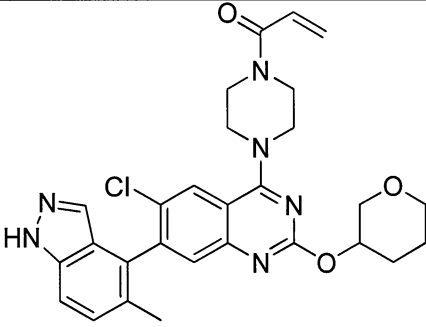
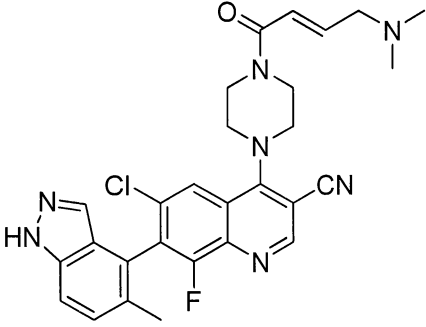
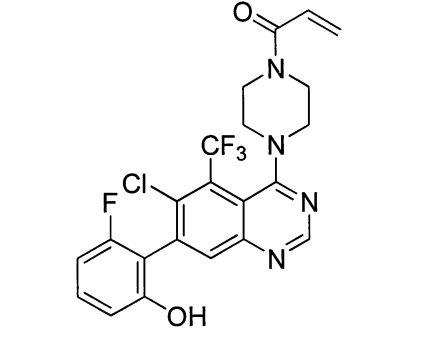
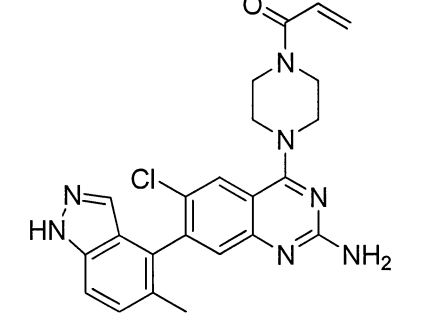
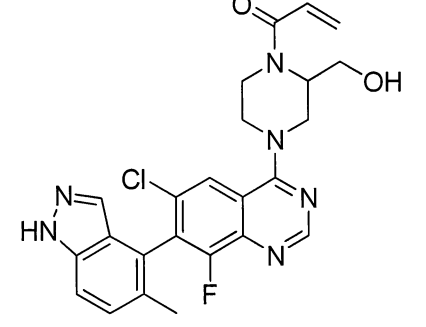
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
294		2-(1-acryloyl-4-(6-clo-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)axetonitril	O	490,2
295		(E)-1-(4-(6-clo-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-(dimethylamino)but-2-en-1-on	O	508,2
296		1-(4-(7-(2,4-diflophenyl)-6,8-difloquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	Y	417,22
297		1-(4-(6,8-diflo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	Y	435,3
298		1-(4-(6,8-diflo-7-(6-metyl-1H-indazol-7-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	Y	435,3

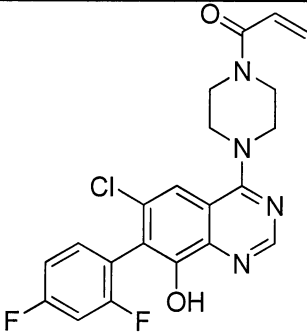
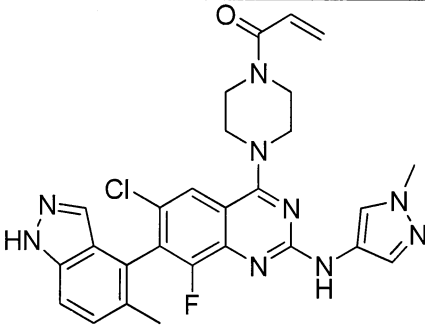
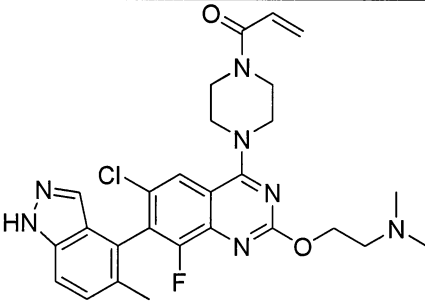
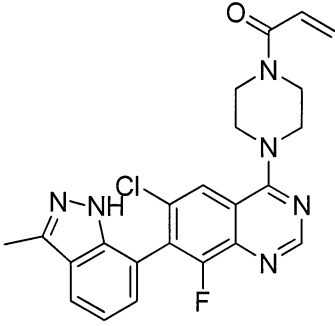
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
299		1-(4-(6,8-diflo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	Y	415,3
300		1-(4-(6-clo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-yloxy)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	F	519,3
301		(E)-1-(4-(6-clo-8-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-(dimetylamino)but-2-en-1-on	O	488,2
302		1-(4-(6-clo-8-metoxo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	Z	463,3

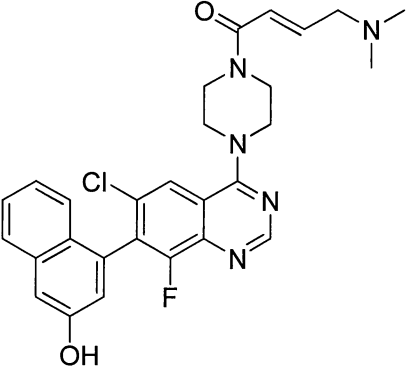
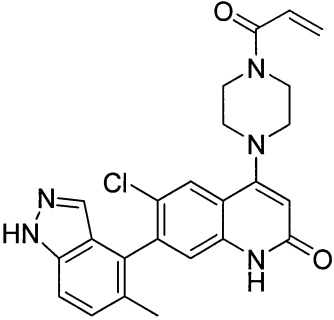
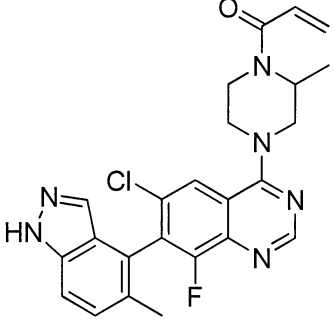
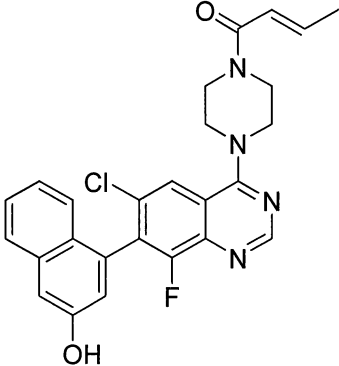
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
303		1-(4-(6,8-diclo-7-(2-hydroxynaphtalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	V	479,1
304		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	AG	517,0
305		1-(4-(7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-6-(triflometyl)cinnolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	X	467,2
306		1-(4-(6-clo-7-(2,4-diflophenyl)-8-metoxiquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	Z	445,2

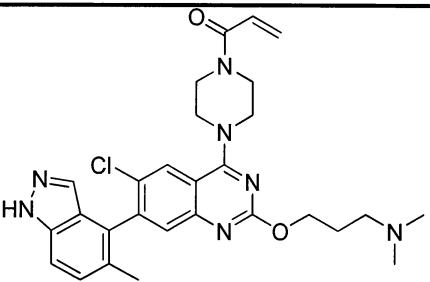
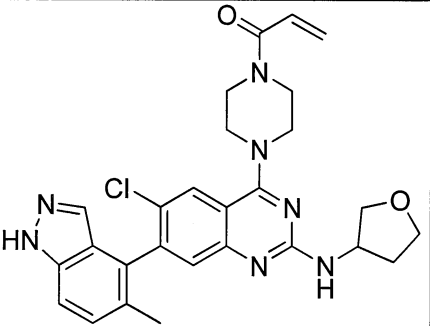
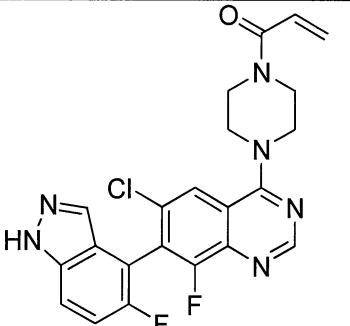
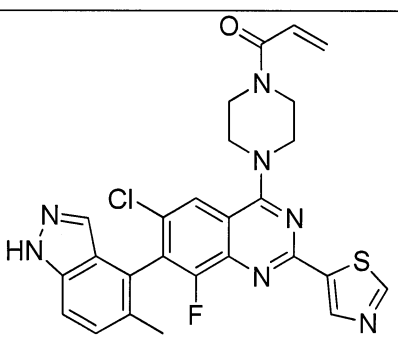
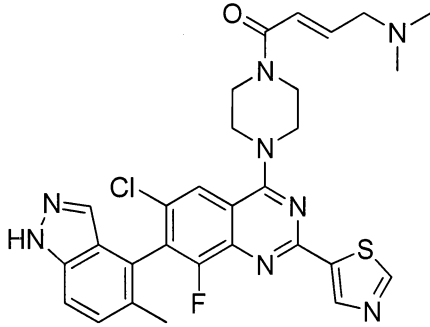
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
307		1-(4-(6-clo-7-(5-(diflometyl)-2-flophenyl)-8-floquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	O	461,2
308		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-8-flo-7-(6-metyl-1H-indazol-7-yl)quinolin-3-cacbonitril	P	475,1
309		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-5-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	AG	517,1
310		(E)-6-clo-4-(4-(4-(dimetyl-amino)but-2-enoyl)piperazin-1-yl)-8-flo-7-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)quinolin-3-cacbonitril	P	544,2

số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
311		(E)-4-amino-1-(4-(6-clo-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)but-2-en-1-on	O	480,2
312		1-(4-(6-clo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-2-(metyl-amino)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	F	462,3
313		1-(4-(6-clo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-8-metoxiquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	Z	443,2
314		1-(4-(6-clo-2-(2-(dimetyl-amino)etox)-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	F	520,4
315		(E)-1-(4-(6-clo-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-hydroxybut-2-en-1-on	O	481,3

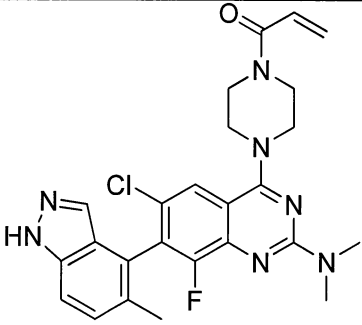
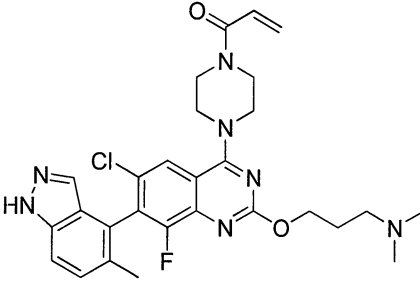
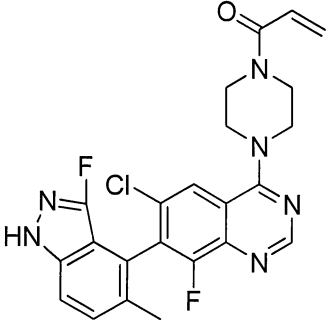
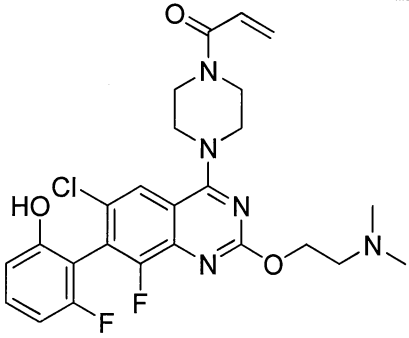
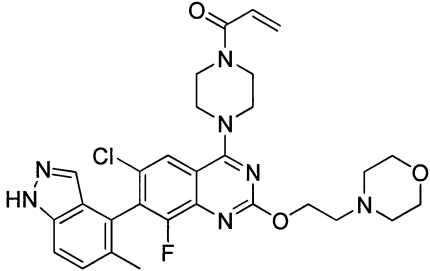
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
316		1-(4-(6-clo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	F	533,3
317		(E)-6-clo-4-(4-(4-(dimetylamino)but-2-enoyl)piperazin-1-yl)-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinolin-3-cacbonitril	P	532,3
318		1-(4-(6-clo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-5-(triflometyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	AA	481,1
319		1-(4-(2-amino-6-clo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	F	448,2
320		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)-2-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	O	481,2

số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
321		1-(4-(6-clo-7-(2,4-diflophenyl)-8-hydroxyquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	Z	431,1
322		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-ylamino)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	F	546,2
323		1-(4-(6-clo-2-(2-(dimetyl-amino)etoxy)-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	F	538,2
324		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(3-metyl-1H-indazol-7-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	451,1

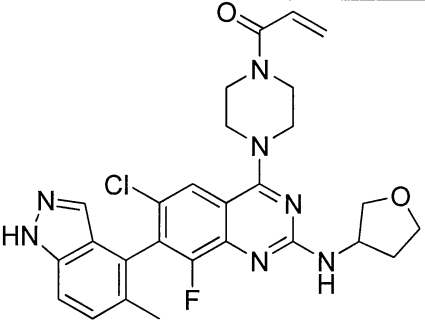
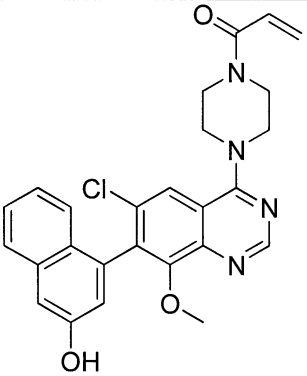
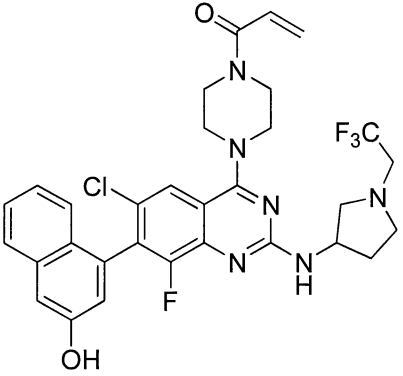
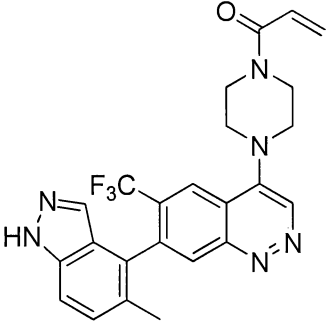
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
325		(E)-1-(4-(6-clo-8-flo-7-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-(dimethylamino)but-2-en-1-on	O	520,3
326		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinolin-2(1H)-on	AB	448,2
327		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)-2-metyl-piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	O	465,2
328		(E)-1-(4-(6-clo-8-flo-7-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)but-2-en-1-on	O	477,2

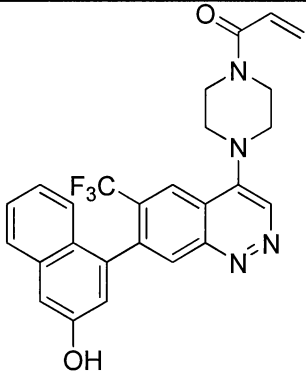
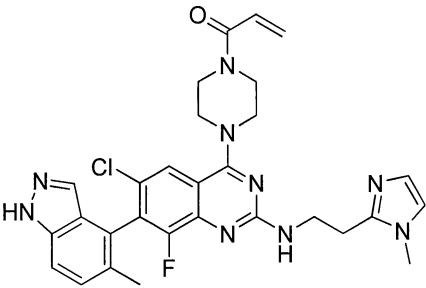
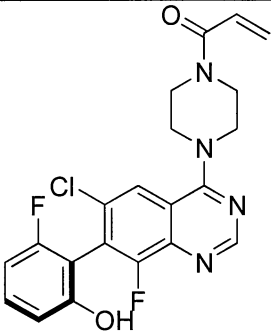
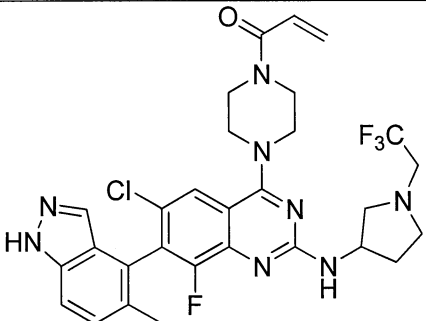
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
329		1-(4-(6-clo-2-(3-(dimethylamino)propoxy)-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	F	534,3
330		1-(4-(6-clo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-ylamino)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	F	518,3
331		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(5-flo-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	Q	455,1
332		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-2-(thiazol-5-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	AG	534,1
333		(E)-1-(4-(6-clo-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-2-(thiazol-5-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-(dimethylamino)but-2-en-1-on	AG	591,1

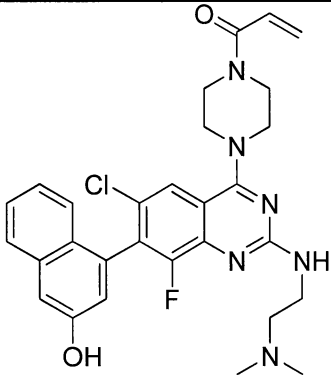
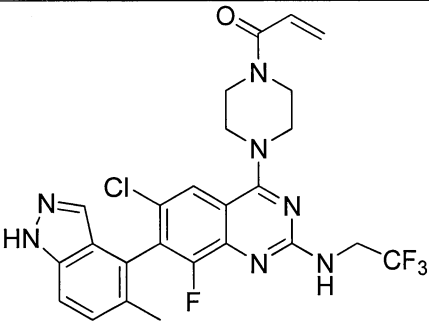
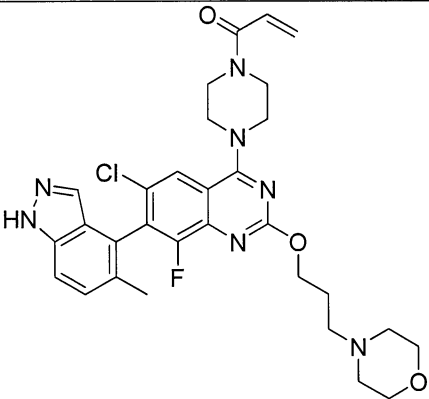
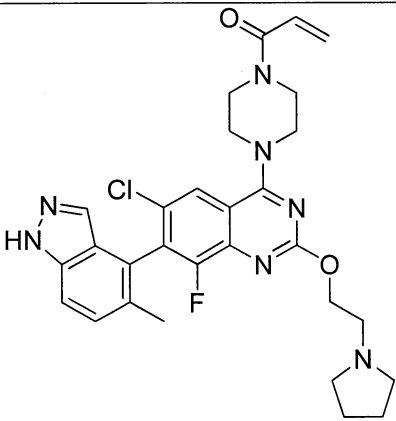
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
334		(R)-1-(4-(6-clo-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	O	451,2
335		(E)-4-amino-1-(4-(6-clo-8-flo-7-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)but-2-en-1-on	O	492,2
336		4-(4-acryloyl-3-metylpiperazin-1-yl)-6-clo-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinolin-3-cacbonitril	P	489,2
337		1-(4-(6-clo-7-(3-(diflometyl)naphtalen-1-yl)-8-floquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	O	497,2

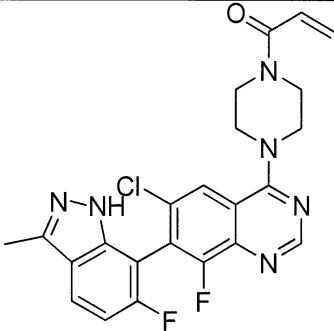
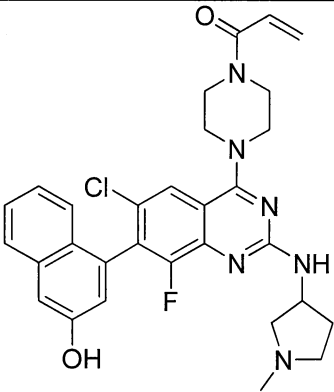
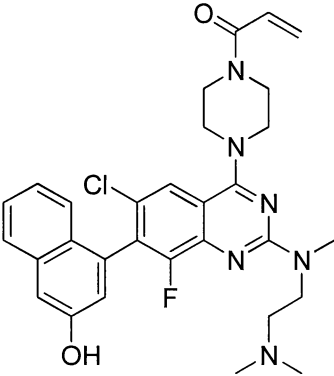
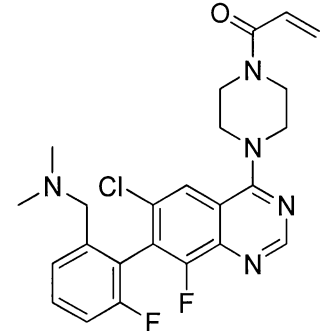
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
338		1-(4-(6-clo-2-(dimethylamino)-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	AC	494,4
339		1-(4-(6-clo-2-(3-(dimethylamino)propoxy)-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	552,2
340		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(3-flo-5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	AH	469,1
341		1-(4-(6-clo-2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-8-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	F	518,2
342		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-2-(2-morpholinoethoxy)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	F	580,2

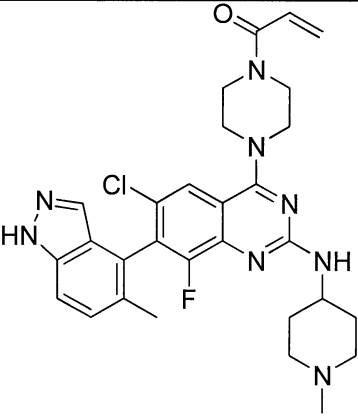
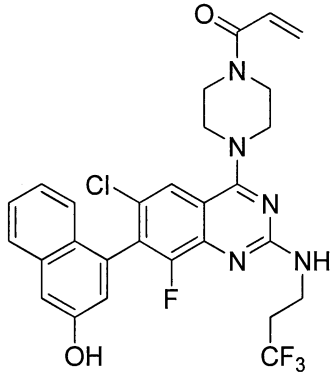
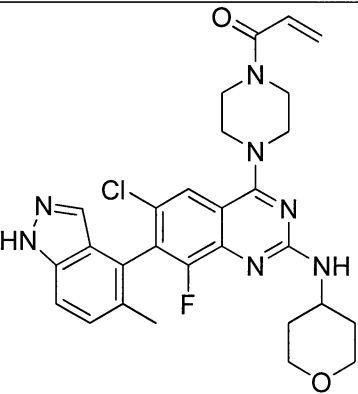
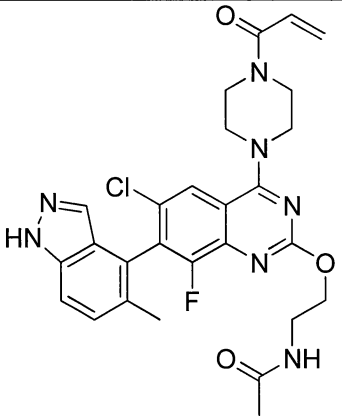
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
343		1-(4-(6-clo-5-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	AD	431,2
344		1-(4-(6-clo-2-(dimethylamino)-8-flo-7-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	AC	506,3
345		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)-2-(methylamino)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	AC	492,2
346		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)quinazolin-4-yl)-2-((dimethylamino)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	O	520,2

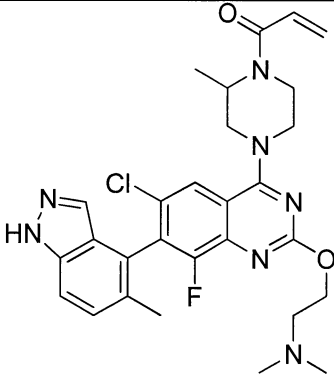
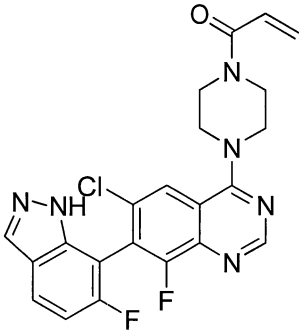
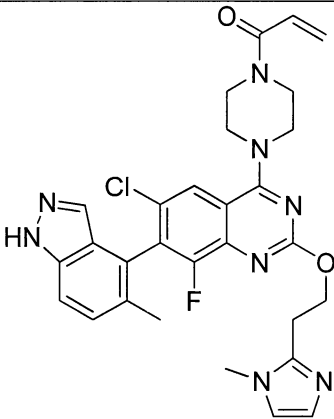
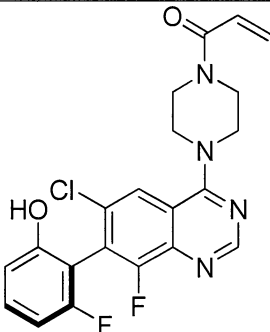
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
347		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-ylamino)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	AC	536,3
348		1-(4-(6-clo-7-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)-8-metoxiquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	Z	475,3
349		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)-2-(1-(2,2,2-trifloetyl)pyrrolidin-3-ylamino)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	AC	629,3
350		1-(4-(7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-6-(triflometyl)cinnolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	X	467,3

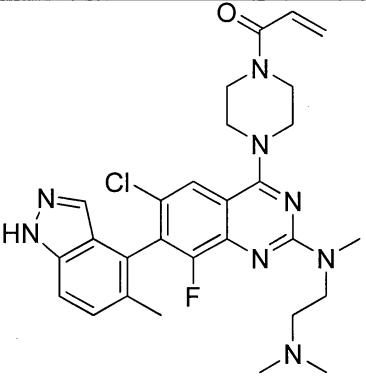
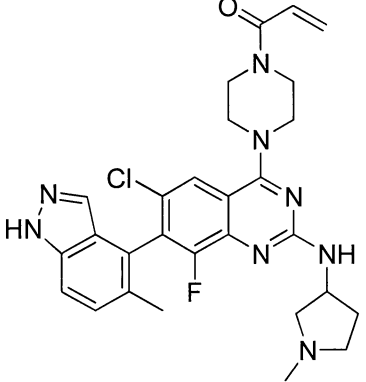
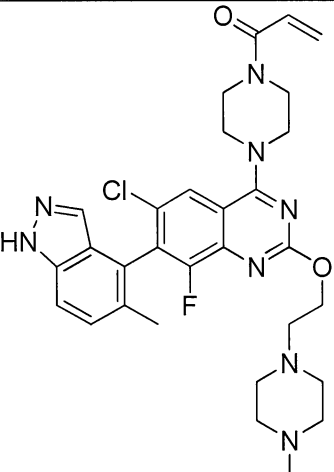
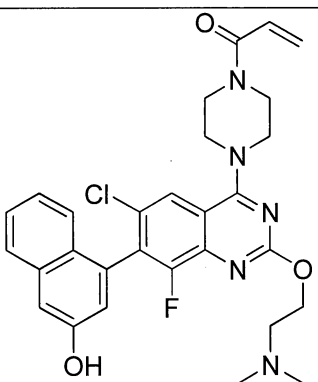
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
351		1-(4-(7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)-6-(trifluoromethyl)cinnolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	X	479,2
352		1-(4-(6-clo-8-flo-2-(2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethylamino)-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	F	575,2
353		(S)-1-(4-(6-clo-8-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	O	431,2
354		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(1-(2,2,2-trifloetyl)pyrrolidin-3-ylamino)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	AC	617,3

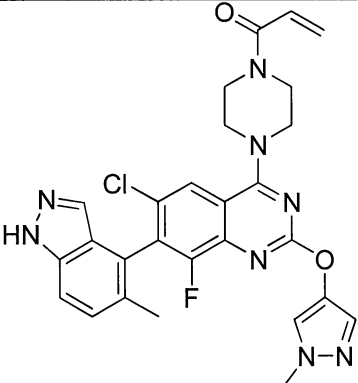
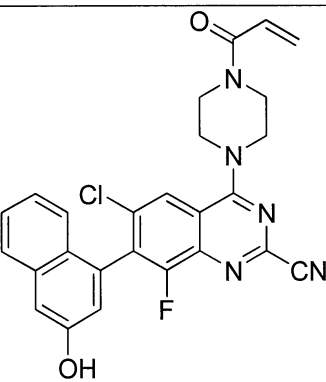
số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
355		1-(4-(6-clo-2-(2-(dimethylamino)ethylamino)-8-flo-7-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	AC	549,3
356		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl-amino)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	AC	548,3
357		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	F	594,2
358		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoxy)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	F	564,2

số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
359		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(6-flo-3-metyl-1H-indazol-7-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	469,1
360		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)-2-(1-methylpyrrolidin-3-ylamino)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	AC	561,4
361		1-(4-(6-clo-2-((2-(dimethylamino)etyl)(metyl)amino)-8-flo-7-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	AC	563,4
362		1-(4-(6-clo-7-(2-((dimethylamino)metyl)-6-flophenyl)-8-floquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	O	472,3

số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
363		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-2-(1-methylpiperidin-4-ylamino)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	AC	563,4
364		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	AC	560,30
365		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	AC	550,30
366		N-(2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-2-yloxy)etyl)axetamit	AC	552,35

số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
367		1-(4-(6-clo-2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)-2-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	F	552,30
368		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(6-flo-1H-indazol-7-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	B	455,1
369		1-(4-(6-clo-8-flo-2-(2-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)ethoxy)-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	F	575,2
370		(R)-1-(4-(6-clo-8-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	O	431,2

số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
371		1-(4-(6-clo-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methylamino)-8-flo-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	AC	551,35
372		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(1-methylpyrolidin-3-ylamino)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	AC	549,30
373		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	F	593,30
374		1-(4-(6-clo-2-(2-(dimethylamino)etoxy)-8-flo-7-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	F	550,25

số	Cấu trúc	Tên	Phương pháp	[M+H] ⁺
375		1-(4-(6-clo-8-flo-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yloxy)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on	F	547,25
376		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-8-flo-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)quinazolin-2-cacbonitril	AI	488,15

* [M+Na]⁺+ [M-H]⁻

[M]

Mỗi một hợp chất trong bảng 1 được điều chế và phân tích bằng phương pháp phổ khối và/hoặc phương pháp ¹H NMR. Dữ liệu phổ khối thực nghiệm được bao gồm trong bảng 1 nêu trên. Các phương thức tổng hợp minh họa được mô tả chi tiết hơn dưới đây và trong phần ví dụ. Phương pháp chung mà các hợp chất có thể được điều chế bằng phương pháp này được đưa ra dưới đây và được chỉ rõ trong bảng 1 ở trên.

Có thể hiểu rằng, trong phần mô tả này, sự kết hợp của các phần tử thể và/hoặc các biến thể của các công thức mô tả có thể được phép chỉ khi nào những sự kết hợp như vậy dẫn đến các hợp chất ổn định.

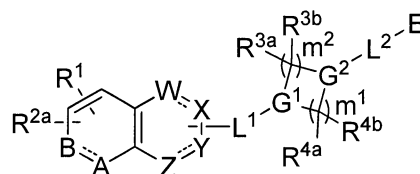
Cũng được thấy rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực rằng, trong các quy trình điều chế hợp chất được mô tả ở đây, nhóm chức của các hợp chất trung gian có thể cần được bảo vệ bằng các nhóm bảo vệ thích hợp. Nhóm chức như vậy bao

gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, hydroxy, amino, mercapto và axit cacboxylic. Các nhóm bảo vệ thích hợp của hydroxy bao gồm trialkylsilyl hoặc diarylalkylsilyl (ví dụ, *t*-butyldimethylsilyl, *t*-butyldiphenylsilyl hoặc trimethylsilyl), tetrahydropyranyl, benzyl, và nhóm bảo vệ tương tự. Các nhóm bảo vệ thích hợp của amino, amidino và guanidino bao gồm *t*-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, và nhóm bảo vệ tương tự. Các nhóm bảo vệ thích hợp của mercapto bao gồm -C(O)-R" (trong đó, R" là alkyl, aryl hoặc arylalkyl), *p*-methoxybenzyl, trityl và nhóm bảo vệ tương tự. Các nhóm bảo vệ thích hợp của axit cacboxylic bao gồm alkyl, aryl hoặc arylalkyl este. Các nhóm bảo vệ được bổ sung hoặc loại bỏ tùy ý tuân theo các kỹ thuật chuẩn, các kỹ thuật này đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và như được mô tả ở đây. Việc sử dụng nhóm bảo vệ được mô tả chi tiết trong tài liệu của tác giả Green, T.W. and P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3rd Ed., Wiley. Một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng, nhóm bảo vệ cũng có thể là nhựa polyme như nhựa Wang, nhựa Rink hoặc nhựa 2-clotrityl-clorua.

Có thể được nhận thức rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, mặc dù các dẫn xuất được bảo vệ như vậy của hợp chất theo sáng chế có thể không có được hoạt tính dược lý như vậy, song chúng có thể được dùng cho động vật có vú và sau đó được chuyển hóa trong cơ thể để tạo ra hợp chất theo sáng chế có hoạt tính dược lý. Do đó, các dẫn xuất này có thể được mô tả là "các tiền dược chất". Tất cả các tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế đều được bao gồm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Ngoài ra, tất cả các các hợp chất theo sáng chế mà tồn tại ở dạng kiềm hoặc axit tự do có thể được chuyển đổi thành muối dược dụng của chúng nhờ xử lý bằng kiềm hoặc axit vô cơ hoặc hữu cơ thích hợp bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các muối của hợp chất theo sáng chế có thể được chuyển đổi thành dạng kiềm hoặc axit tự do của chúng bằng các kỹ thuật chuẩn.

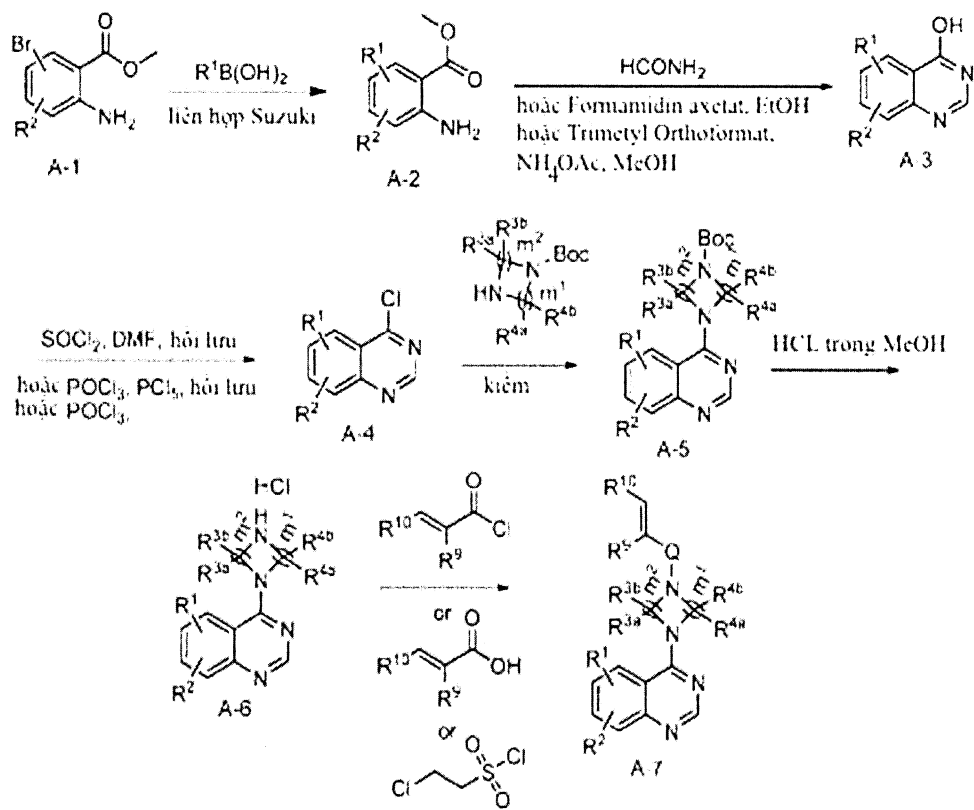
Các sơ đồ phản ứng chung sau đây minh họa cho các phương pháp điều chế hợp chất minh họa của hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối được dụng, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó R¹, R^{2a}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, G¹, G², L¹, L², m¹, m², A, B, W, X, Y, Z và E như được xác định ở trên. Để dễ dàng minh họa, nhiều sơ đồ dưới đây minh họa gốc “R²”. Gốc R² được dự định bao gồm gốc bất kỳ trong số các gốc R^{2a}, R^{2b} hoặc R^{2c}. Có thể hiểu rằng, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có khả năng tạo ra các hợp chất này bằng phương pháp tương tự hoặc bằng cách kết hợp với các phương pháp khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Cũng có thể hiểu rằng, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ có khả năng tạo ra, theo cách tương tự như mô tả dưới đây, các hợp chất có công thức (I) khác không được minh họa một cách cụ thể dưới đây bằng cách sử dụng các thành phần khởi đầu thích hợp và thay đổi các thông số của quá trình tổng hợp khi cần thiết. Nói chung, các thành phần khởi đầu có thể thu được từ các nguồn như Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, and Fluorochem USA, v.v.. hoặc được tổng hợp theo các nguồn đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực (ví dụ, xem trong tài liệu Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)) hoặc được điều chế theo như mô tả trong sáng chế này.

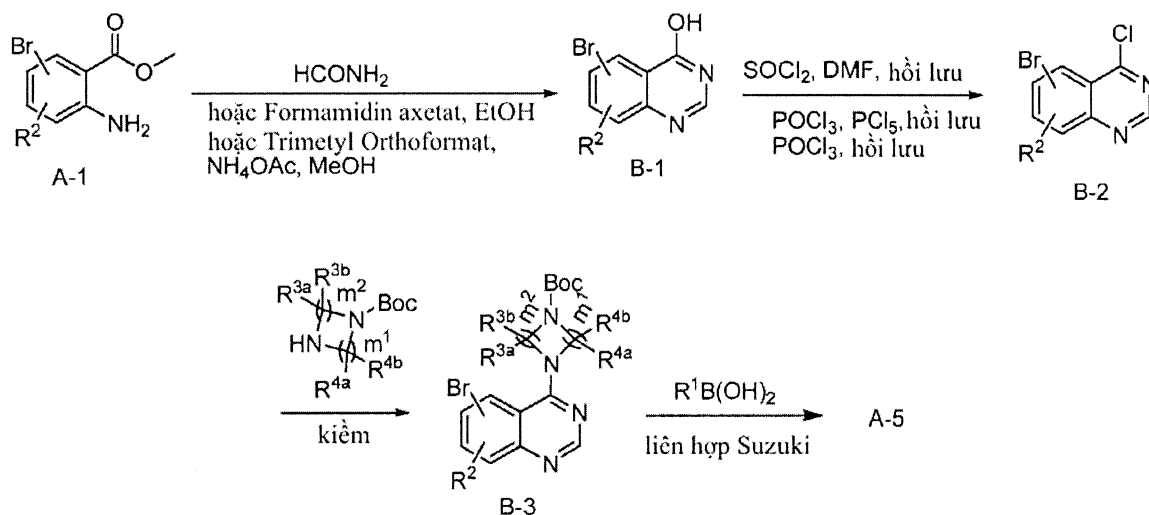
Sơ đồ phản ứng chung 1



Các phương án về hợp chất có công thức (I) (ví dụ, hợp chất A-7) có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng chung 1 (“Phương pháp A”), trong đó R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R⁹, R¹⁰, Q, m¹ và m² như được xác định ở trên trong bản mô tả này. Như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng chung 1, hợp chất có công thức A-1 có thể mua được từ các nguồn thương mại hoặc được điều chế theo các phương pháp đã biết đối với người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực. Phản ứng của hợp chất A-1 trong điều kiện phản ứng Suzuki tạo ra hợp chất A-2. Phản ứng của hợp chất có công thức A-2 với formamit hoặc các chất phản ứng thích hợp khác, như formamidin axetat hoặc trimetyl orthoformat, tạo ra quinazolin có công thức A-3. Hợp chất A-3 được clo hóa trong điều kiện thích hợp (ví dụ, SOCl₂, POCl₃/PCl₅ hoặc POCl₃) để tạo ra cloquinazolin A-4. Phản ứng của hợp chất A-4 với dị vòng được bảo vệ thích hợp trong điều kiện kiềm tạo ra hợp chất A-5. Nhóm bảo vệ thích hợp bao gồm butyloxycarbonyl (BOC) như được mô tả trong sơ đồ phản ứng chung 1, cũng như các nhóm bảo vệ khác đã biết trong lĩnh vực. Phản ứng loại bỏ bảo vệ của hợp chất A-5 được tiếp theo bằng phản ứng axyl hóa bằng

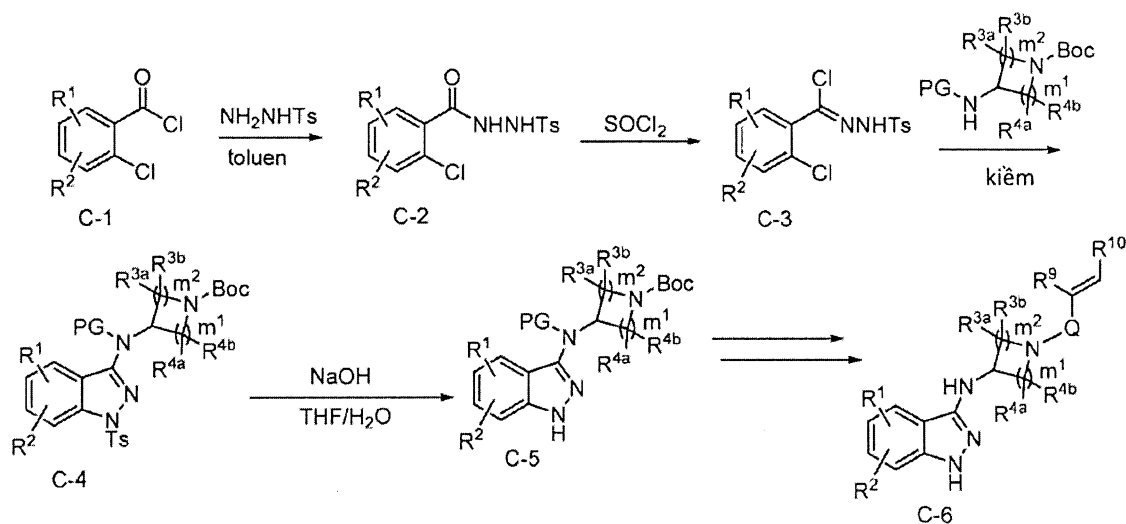
clorua axit (hoặc sulfonyl clorua) hoặc axit và các chất phản ứng hoạt hóa thích hợp tạo ra hợp chất A-7.

Sơ đồ phản ứng chung 2



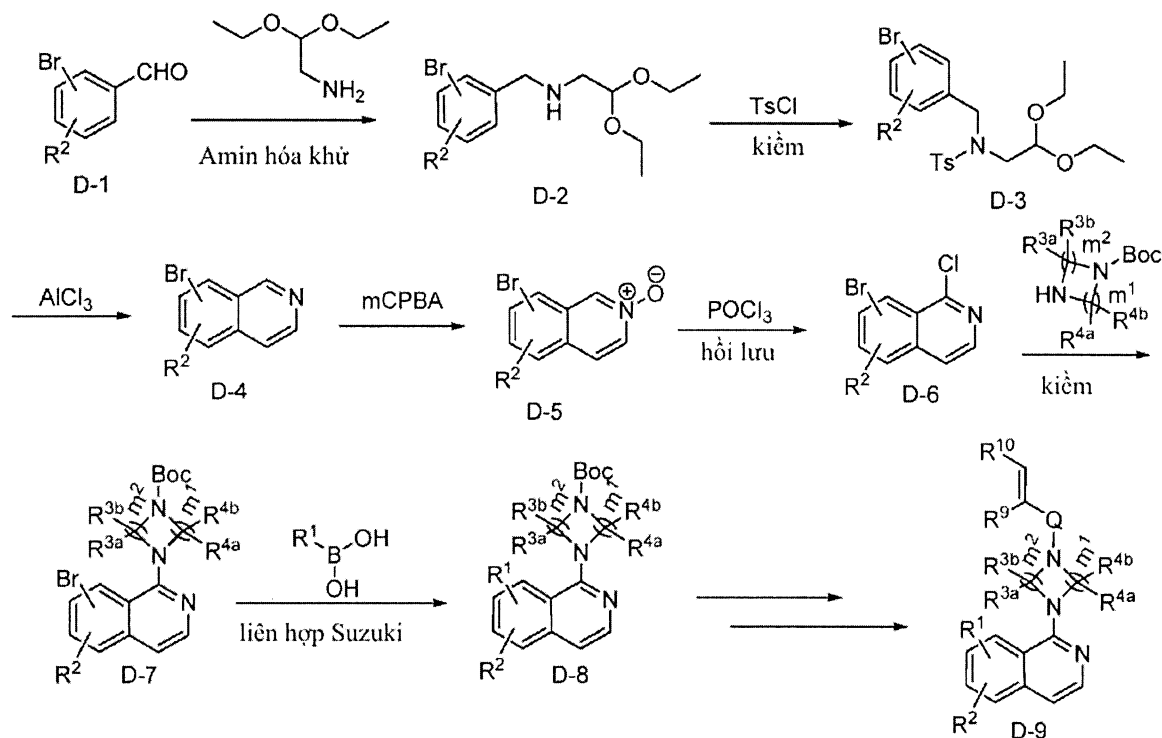
Theo cách khác, các phương án về hợp chất có công thức (I) (ví dụ, hợp chất A-7) có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng chung 2 (“Phương pháp B”), trong đó R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q, m^1 và m^2 như được xác định ở trên trong bản mô tả này. Hợp chất có công thức A-1 được điều chế hoặc được mua như được mô tả ở trên. Việc xử lý hợp chất A-1 bằng formamit hoặc các chất phản ứng thích hợp khác, như formamidin axetat hoặc trimetyl orthoformat, tạo ra quinazolin có công thức B-1. Sau đó, hợp chất B-1 có thể được clo hóa để tạo ra hợp chất B-2 và được phản ứng với dị vòng được bảo vệ thích hợp trong điều kiện kiềm để tạo ra hợp chất B-3 như được mô tả ở trên trong phương pháp A. Sau đó, phản ứng liên hợp Suzuki tạo ra hợp chất A-5 mà hợp chất này có thể được chuyển đổi thành hợp chất A-7 như được mô tả trong phương pháp A nêu trên.

Sơ đồ phản ứng chung 3



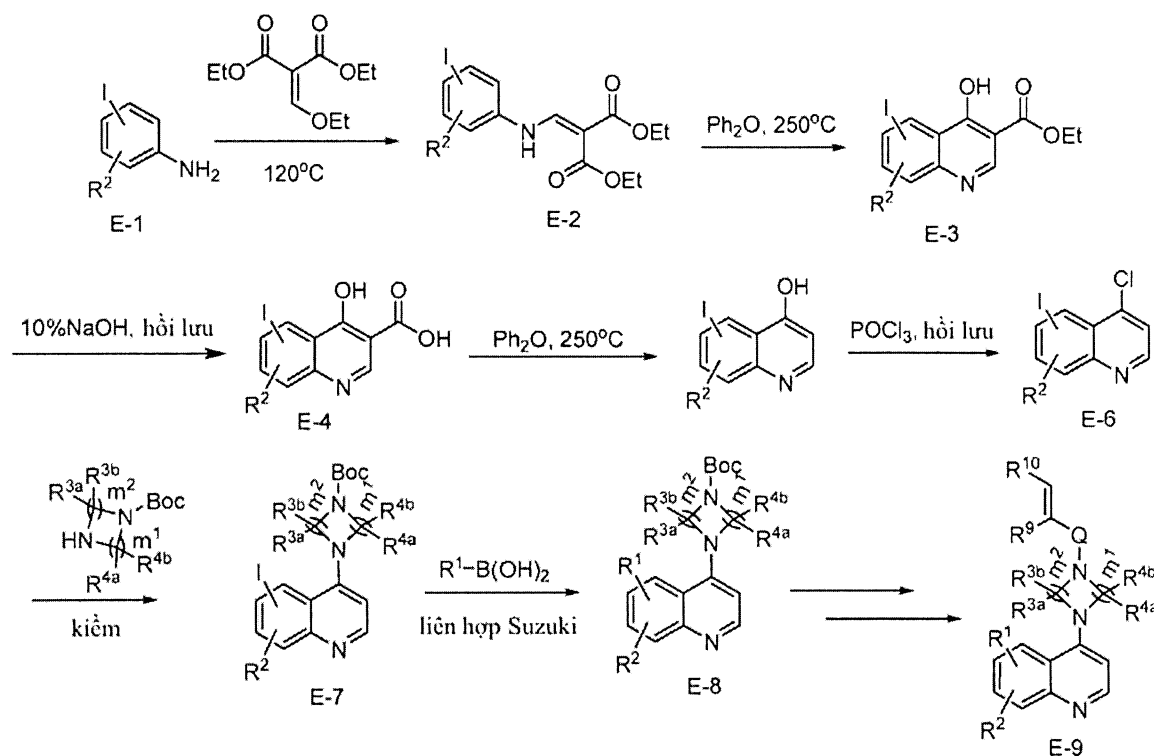
Các phương án khác về hợp chất có công thức (I) (ví dụ, hợp chất C-6) có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng chung 3 (“Phương pháp C”), trong đó R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q , m^1 và m^2 như được xác định ở trên trong bản mô tả này. Như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng chung 3, hợp chất có công thức C-1, hợp chất này có thể mua được từ các nguồn thương mại hoặc được điều chế theo các phương thức đã biết, được phản ứng với tosyl hydrazin để tạo ra hợp chất C-2. Sau đó, quá trình clo hóa hợp chất C-2 bằng (các) chất phản ứng thích hợp, như thionyl clorua, tạo ra hợp chất C-3 mà hợp chất này có thể được phản ứng trong điều kiện kiềm với dị vòng được bảo vệ thích hợp (PG = nhóm bảo vệ hoặc C_1 - C_6 alkyl) để tạo ra indazol C-4. Nhóm tosyl được loại ra khỏi hợp chất C-4 nhờ xử lý bằng natri hydroxit trong $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ để tạo ra hợp chất C-5. Sau đó, việc loại bỏ nhóm bảo vệ nitơ và axyl hóa hoặc thioaxyl hóa như được mô tả trong phương pháp A tạo ra hợp chất mong muốn C-6.

Sơ đồ phản ứng chung 4



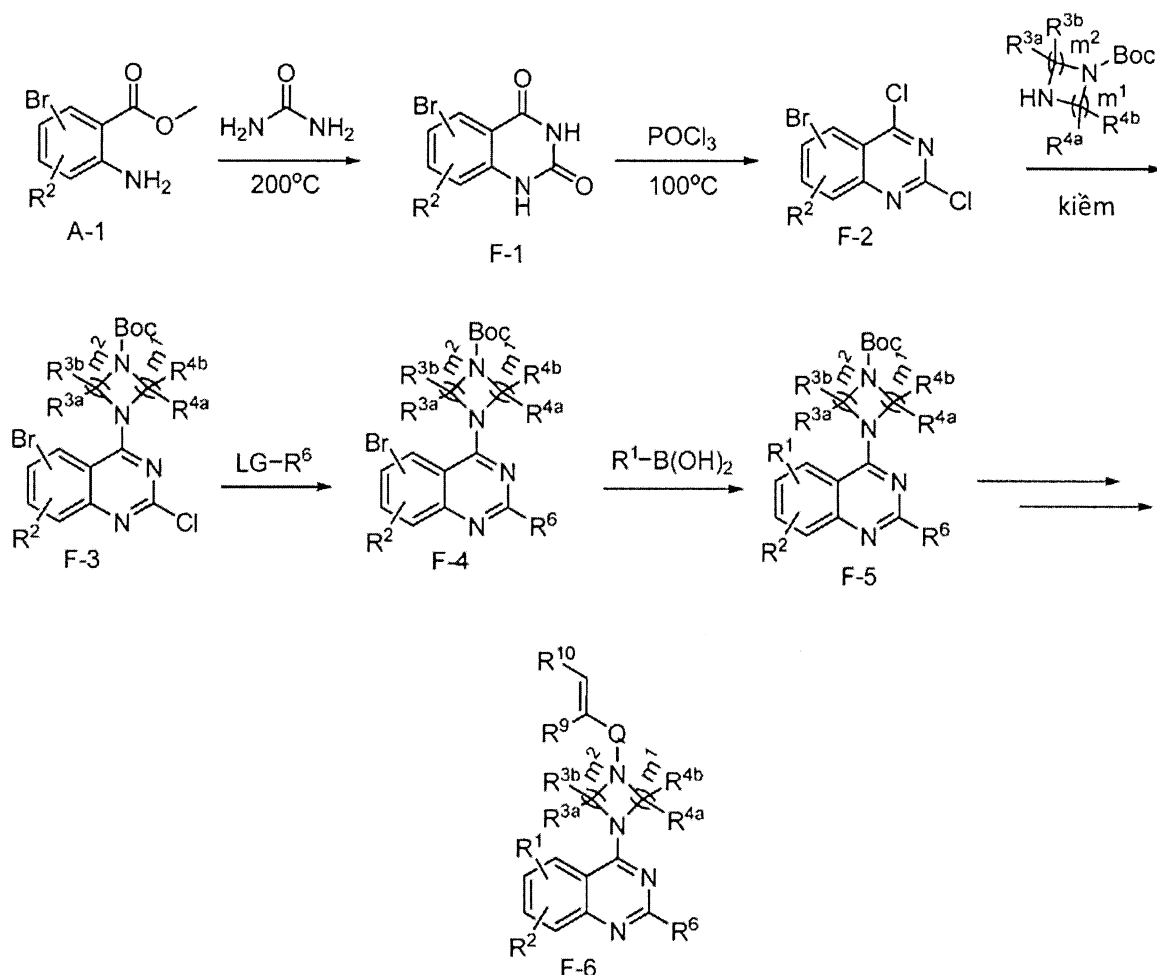
Các phương án khác về hợp chất có công thức (I) (ví dụ, hợp chất D-9) có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng chung 4 (“Phương pháp D”), trong đó R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R⁹, R¹⁰, Q, m¹ và m² như được xác định ở trên trong bản mô tả này. Như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng chung 4, benzaldehyt D-1 được xử lý trong điều kiện amin hóa khử để tạo ra hợp chất D-2. Sự hình thành amin được bảo vệ bởi tosyl (D-3) được tiếp theo bằng cách xử lý bằng axit Lewis thích hợp (ví dụ, AlCl₃) tạo ra isoquinolin D-4. Phản ứng oxy hóa hợp chất D-4 bằng axit meta-cloperbenzoic (mCPBA) tạo ra hợp chất D-5 mà hợp chất này có thể được clo hóa nhờ xử lý bằng chất phản ứng thích hợp, như POCl₃. Sau đó, hợp chất D-6 clorua được xử lý theo cách tương tự như cách được mô tả trong phương pháp B để tạo ra hợp chất D-9.

Sơ đồ phản ứng chung 5



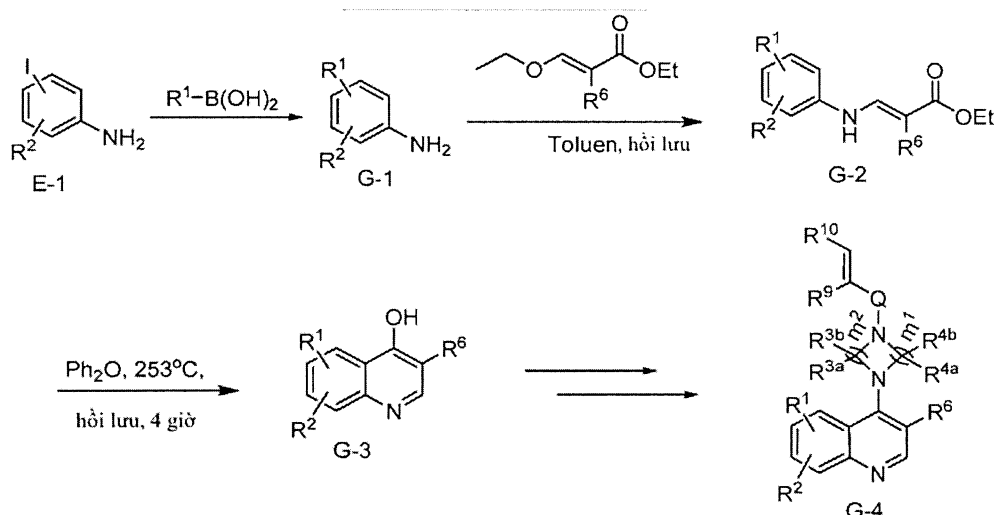
Các phương án khác về hợp chất có công thức (I) (ví dụ, hợp chất E-9) có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng chung 5 (“Phương pháp E”), trong đó R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R⁹, R¹⁰, Q, m¹ và m² như được xác định ở trên trong bản mô tả này. Như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng chung 5, anilin E-1, hợp chất này có thể mua được từ các nguồn thương mại hoặc được điều chế theo các phương thức đã biết, có thể được phản ứng với diethyl 2-(etoxymetylen)malonat để tạo ra E-2. Sau đó, hợp chất E-2 có thể được đóng vòng bằng cách gia nhiệt trong dung môi điểm sôi cao thích hợp (ví dụ, Ph₂O) để tạo ra quinolon E-3. Quá trình xà phòng hóa hợp chất E-3 được tiếp theo bằng phản ứng tách nhóm cacboxyl lần lượt tạo ra hợp chất E-4 và hợp chất E-5. Sau đó, hợp chất E-5 được xử lý theo cách tương tự như cách được mô tả trong phương pháp B để tạo ra hợp chất E-9.

Sơ đồ phản ứng chung 6



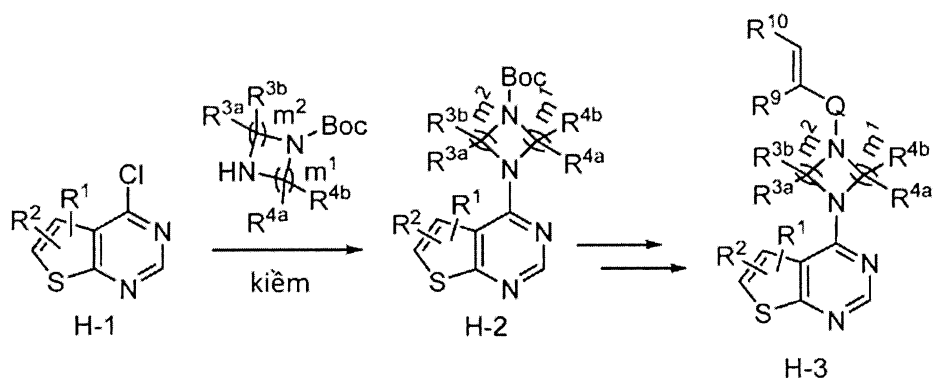
Các phương án khác về hợp chất có công thức (I) (ví dụ, hợp chất F-6) có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng chung 6 (“Phương pháp F”), trong đó R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q , m^1 và m^2 như được xác định ở trên trong bản mô tả này. Như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng chung 6, hợp chất A-1 được đóng vòng thành quinazolindion F-1 nhờ xử lý bằng ure. Quá trình clo hóa hợp chất F-1 nhờ xử lý bằng POCl_3 được tiếp theo bằng phản ứng với dị vòng được bảo vệ lần lượt tạo ra hợp chất F-2 và hợp chất F-3. Phần tử thế R^6 được thiết lập bằng phản ứng $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ của hợp chất G-3 với $\text{LG}-\text{R}^6$, trong đó LG là nhóm rời chuyển thích hợp. Ví dụ, trong đó R^6 là xyano hoặc alkoxy, LG là natri hoặc hoạt động thích hợp khác. Sau đó, các phương thức chung mô tả ở trên về phương pháp B có thể được sử dụng để tạo ra hợp chất F-6.

Sơ đồ phản ứng chung 7



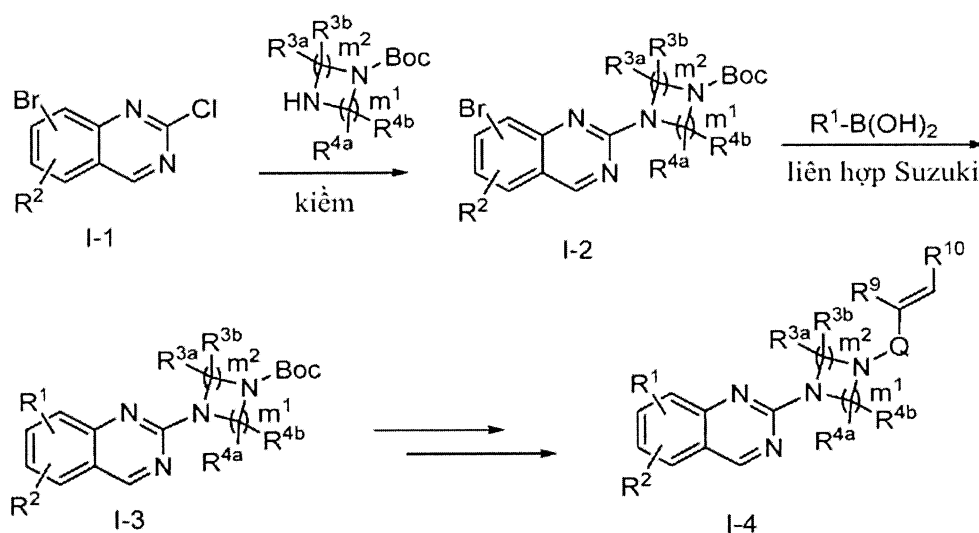
Các phương án khác về hợp chất có công thức (I) (ví dụ, hợp chất G-4) có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng chung 7 (“Phương pháp G”), trong đó R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q , m^1 và m^2 như được xác định ở trên trong bản mô tả này. Như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng chung 7, anilin E-1 được xử lý trong điều kiện phản ứng Suzuki để thiết lập phần tử thế R-1. Sau đó, hợp chất G-1 được gia nhiệt trong toluen với este không no được thế thích hợp để tạo ra hợp chất G-2. Phản ứng đóng vòng hợp chất G-2 thành hydroxyquinolin G-3 được hoàn thành bằng cách gia nhiệt trong dung môi điểm sôi cao (ví dụ, Ph_2O) trong một khoảng thời gian thích hợp. Theo các phương thức chung mô tả trong phương pháp A sau đó tạo ra hợp chất G-4.

Sơ đồ phản ứng chung 8



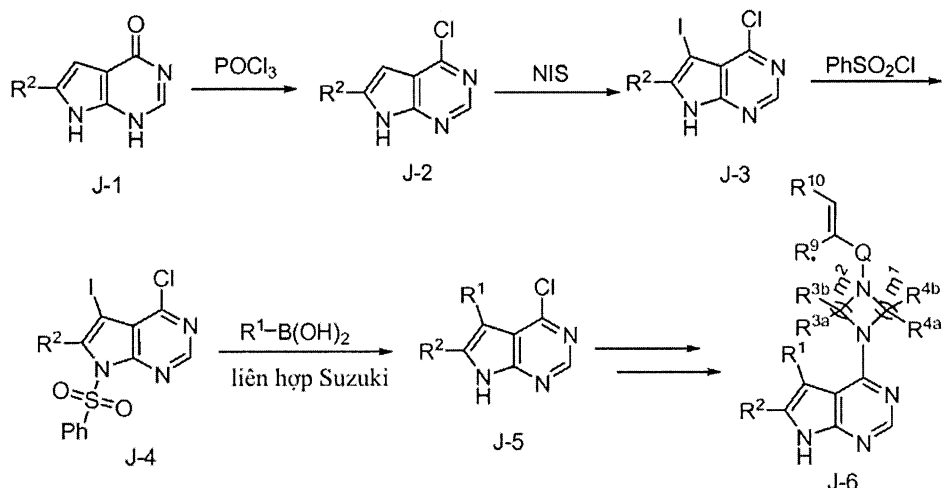
Các phương án khác về hợp chất có công thức (I) (ví dụ, hợp chất H-3) có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng chung 8 (“Phương pháp H”), trong đó R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q , m^1 và m^2 như được xác định ở trên trong bản mô tả này. Tham chiếu sơ đồ phản ứng chung 8, thienopyrimidin H-1 có thể được điều chế theo các phương thức đã biết hoặc được mua từ các nguồn thương mại. Hợp chất H-1 được xử lý bằng dị vòng được bảo vệ thích hợp trong điều kiện kiềm để tạo ra hợp chất H-2. Phản ứng loại bỏ bảo vệ được tiếp theo bằng phản ứng axyl hóa hoặc thioaxyl hóa theo các phương thức mô tả ở trên sau đó tạo ra hợp chất H-3.

Sơ đồ phản ứng chung 9



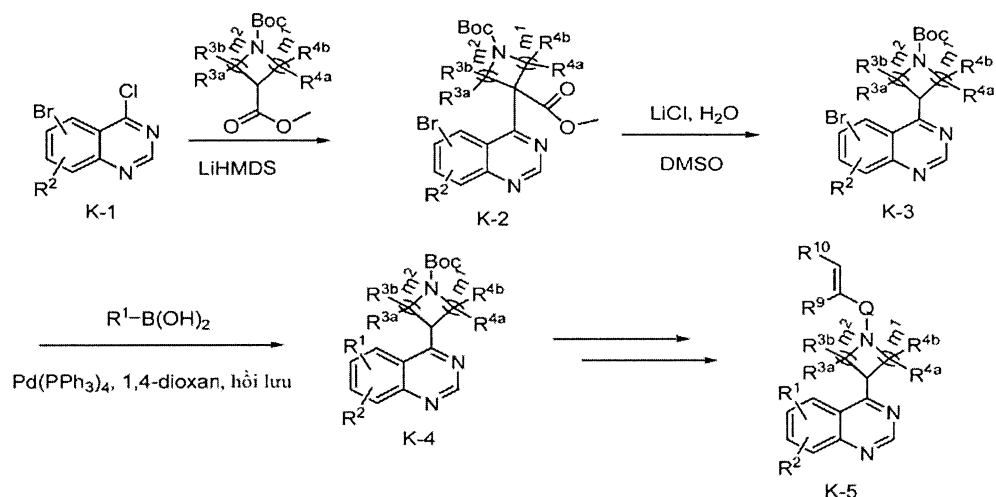
Các phương án khác về hợp chất có công thức (I) (ví dụ, hợp chất I-4) có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng chung 9 (“Phương pháp I”), trong đó R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q , m^1 và m^2 như được xác định ở trên trong bản mô tả này. Tham chiếu sơ đồ phản ứng chung 9, quinazolin I-1 có thể được điều chế theo các phương thức đã biết hoặc được mua từ các nguồn thương mại. Hợp chất I-1 được xử lý bằng dị vòng được bảo vệ thích hợp trong điều kiện kiềm để tạo ra hợp chất I-2. Phản ứng Suzuki của hợp chất I-2 với chất phản ứng thích hợp để thiết lập gốc R^1 dẫn đến hợp chất I-3. Sau đó, hợp chất I-3 được loại bỏ bảo vệ và được axyl hóa (hoặc thioaxyl hóa) theo các phương thức mô tả ở trên để tạo ra hợp chất I-4.

Sơ đồ phản ứng chung 10



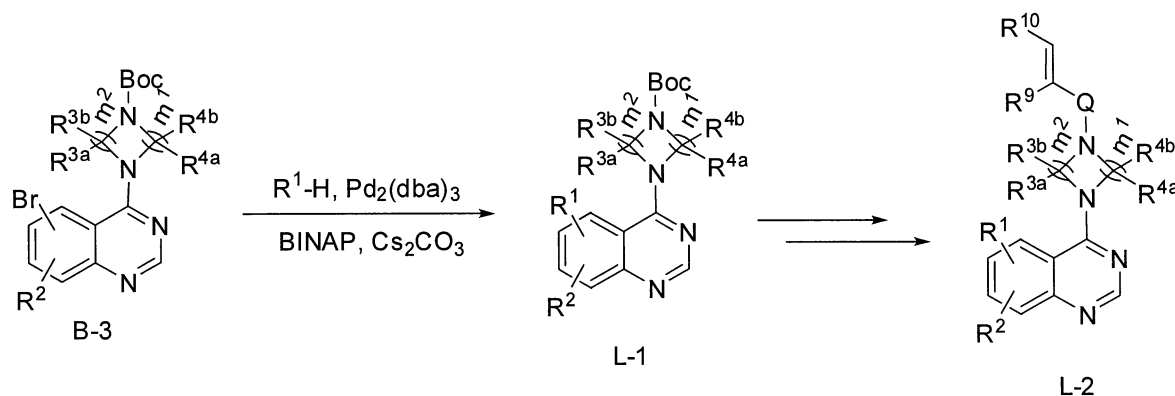
Các phương án khác về hợp chất có công thức (I) (ví dụ, hợp chất J-6) có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng chung 10 (“Phương pháp J”), trong đó R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q, m^1 và m^2 như được xác định ở trên trong bản mô tả này. Tham chiếu sơ đồ phản ứng chung 10, pyrrolopyrimidinon J-1 có thể được điều chế theo các phương thức đã biết hoặc được mua từ các nguồn thương mại. Hợp chất J-1 được clo hóa bằng chất phản ứng thích hợp (ví dụ, POCl_3) để tạo ra hợp chất J-2 mà hợp chất này sau đó được iot hóa bằng chất phản ứng thích hợp, như N-iodosuxinimit (NIS) để tạo ra hợp chất J-3. Phản ứng bảo vệ hợp chất J-3 được tiếp theo bằng phản ứng Suzuki tạo ra hợp chất J-5. Sau đó, hợp chất J-5 được xử lý theo các phương thức mô tả ở trên để tạo ra hợp chất J-6.

Sơ đồ phản ứng chung 11



Các phương án khác về hợp chất có công thức (I) (ví dụ, hợp chất K-5) có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng chung 11 (“Phương pháp K”), trong đó R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R⁹, R¹⁰, Q, m¹ và m² như được xác định ở trên trong bản mô tả này. Tham chiếu sơ đồ phản ứng chung 11, quinazolin K-1 có thể được điều chế theo các phương thức đã biết hoặc được mua từ các nguồn thương mại. Hợp chất K-1 được phản ứng với este thích hợp trong điều kiện kiềm để tạo ra liên kết cacbon-cacbon cần thiết. Sau đó, hợp chất K-2 được tách nhóm cacboxyl để tạo ra hợp chất K-3. Phản ứng Suzuki, loại bỏ bảo vệ và axyl hóa hoặc thioaxyl hóa sau đó được tiến hành như được mô tả trong các sơ đồ nêu trên để tạo ra hợp chất K-5.

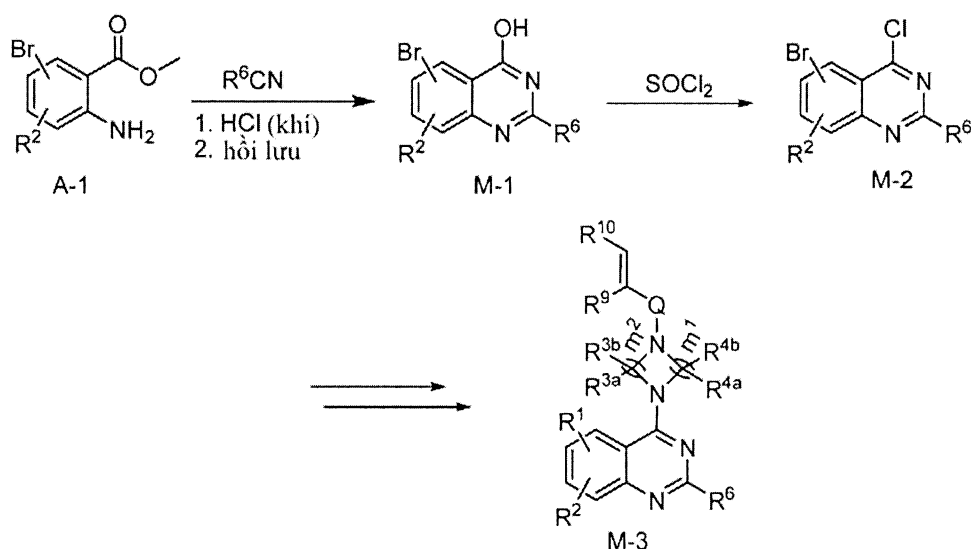
Sơ đồ phản ứng chung 12



Các phương án khác về hợp chất có công thức (I) (ví dụ, hợp chất L-2) có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng chung 12 (“Phương pháp L”), trong đó R¹, R², R^{3a},

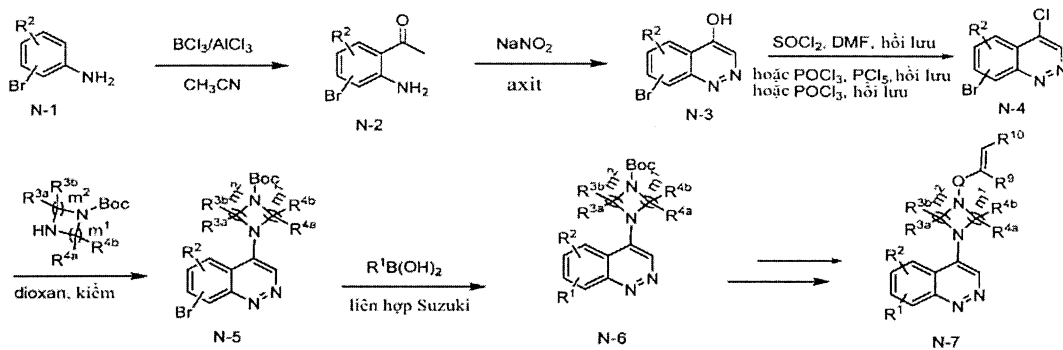
R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q , m^1 và m^2 như được xác định ở trên trong bản mô tả này. Điển hình, các hợp chất trong đó R^1 là dị vòng chứa N có thể được điều chế một cách hữu hiệu theo phương pháp L. Tham chiếu sơ đồ phản ứng chung 12, hợp chất B-3 được điều chế theo phương pháp B và được xử lý trong điều kiện Buchwald (trong đó, R^1 -H là dị vòng chứa N hoặc alkylaminy) để tạo ra hợp chất L-1. Phương pháp trong các phản ứng Buchwald đã được biết rõ trong lĩnh vực. Sau đó, hợp chất L-1 được chuyển đổi thành hợp chất L-2 theo các phương thức chung nêu trên.

Sơ đồ phản ứng chung 13



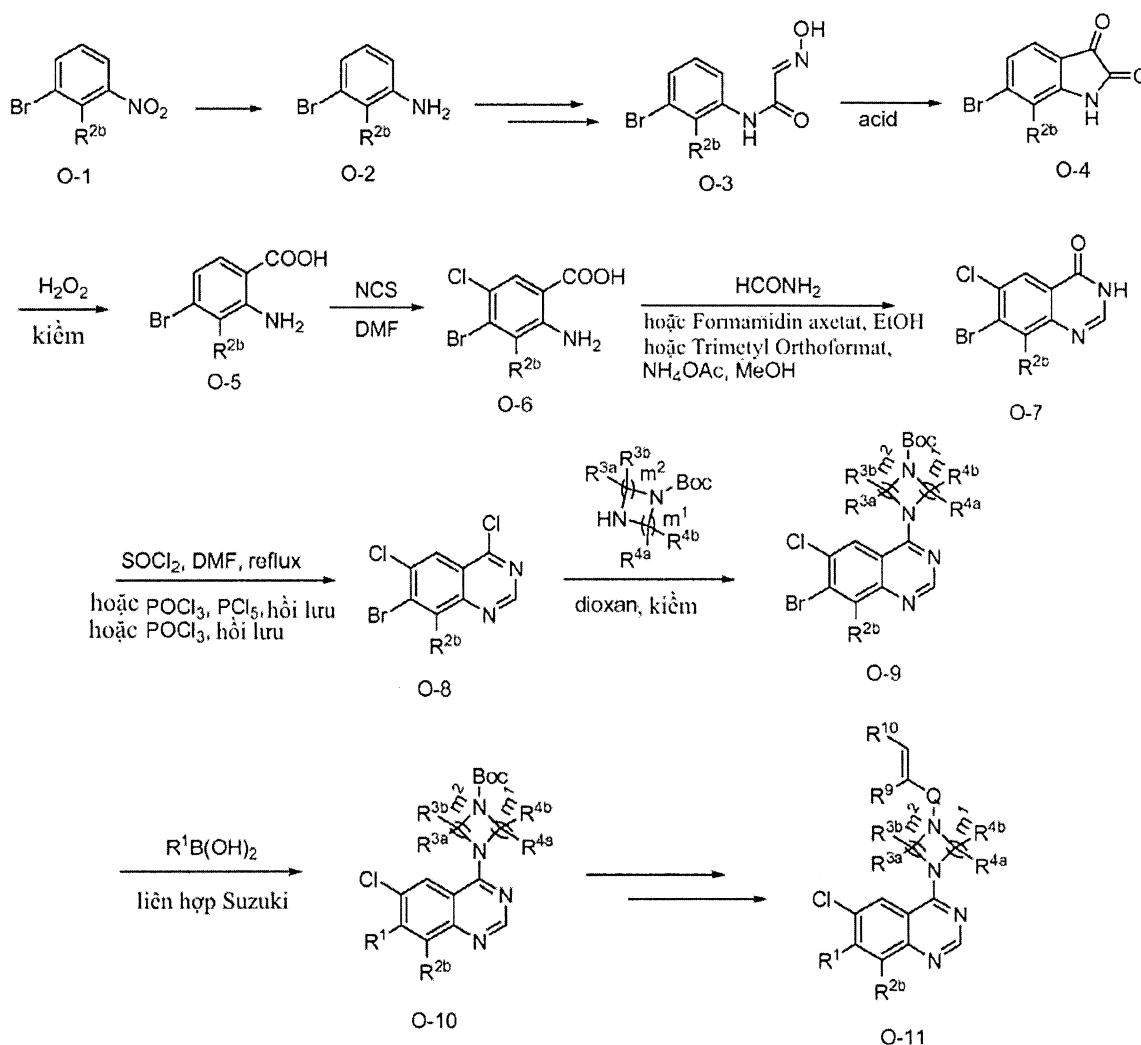
Các phương án khác về hợp chất có công thức (I) (ví dụ, hợp chất M-3) có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng chung 13 (“Phương pháp M”), trong đó R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^6 , R^9 , R^{10} , Q , m^1 và m^2 như được xác định ở trên trong bản mô tả này. Tham chiếu sơ đồ phản ứng chung 13, hợp chất A-1 được phản ứng trong nitril thích hợp (R^6CN) để tạo ra hợp chất M-1. Về điểm này, R^6 có thể là gốc bất kỳ trong số các gốc R^6 được mô tả ở đây, ví dụ, alkyl. Hợp chất M-1 được clo hóa bằng phản ứng với chất phản ứng thích hợp như thionyl clorua. Sau đó, hợp chất M-3 được điều chế theo các phương thức chung mô tả ở đây, ví dụ, các phương thức trong sơ đồ phản ứng chung 2.

Sơ đồ phản ứng chung 14



Các phương án về hợp chất có công thức (I) (ví dụ, hợp chất N-7) có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng chung 14 (“Phương pháp N”), trong đó R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q , m^1 và m^2 như được xác định ở trên trong bản mô tả này. Như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng chung 14, hợp chất có công thức N-1 có thể mua được từ các nguồn thương mại hoặc được điều chế theo các phương pháp đã biết đối với người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực. Hợp chất N-1 được phản ứng với metylnitril để tạo ra hợp chất N-2. Phản ứng của hợp chất N-2 với natri nitrit trong điều kiện axit tạo ra xinolin có công thức N-3. Hợp chất N-3 được clo hóa trong điều kiện thích hợp (ví dụ, SOCl_2 , $\text{POCl}_3/\text{PCl}_5$ hoặc POCl_3) để tạo ra cloxinolin N-4. Phản ứng của hợp chất N-4 với dị vòng được bảo vệ thích hợp trong điều kiện kiềm tạo ra hợp chất N-5. Nhóm bảo vệ thích hợp bao gồm butyloxycarbonyl (BOC) như được mô tả trong sơ đồ phản ứng chung 1, cũng như các nhóm bảo vệ khác đã biết trong lĩnh vực. Phản ứng Suzuki của hợp chất N-5 với chất phản ứng thích hợp để thiết lập gốc R^1 dẫn đến hợp chất N-6. Phản ứng loại bỏ bảo vệ của hợp chất N-6 được tiếp theo bằng phản ứng axyl hóa bằng clorua axit (hoặc sulfonyl clorua) hoặc axit và các chất phản ứng hoạt hóa thích hợp tạo ra hợp chất N-7.

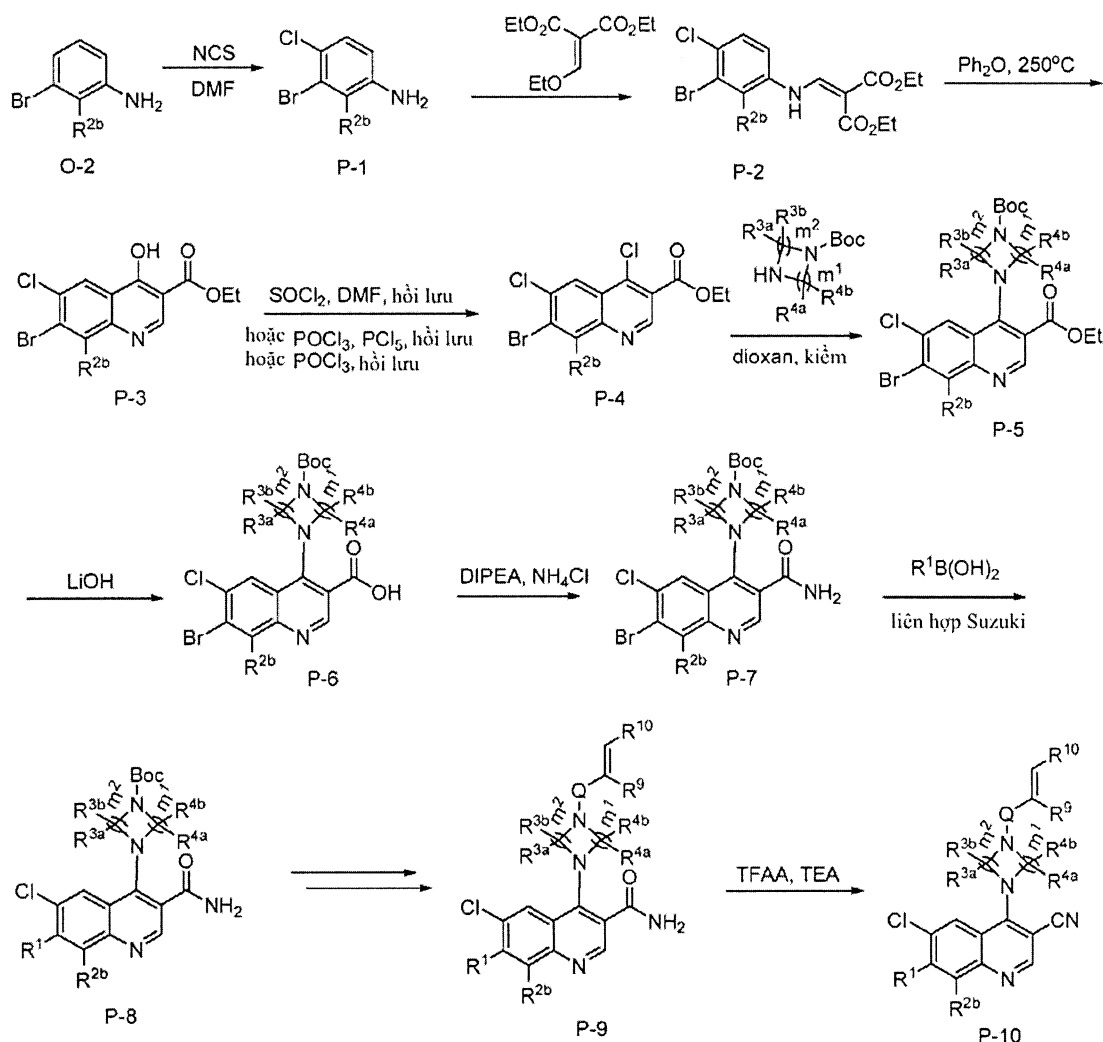
Sơ đồ phản ứng chung 15



Các phương án về hợp chất có công thức (I) (ví dụ, hợp chất O-11) có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng chung 15 (“Phương pháp O”), trong đó R^1 , R^{2b} , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q, m^1 và m^2 như được xác định ở trên trong bản mô tả này. Như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng chung 15, hợp chất có công thức O-1 có thể mua được từ các nguồn thương mại hoặc được điều chế theo các phương pháp đã biết đối với người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực. Hợp chất O-1 được khử để tạo ra hợp chất O-2. Phản ứng của hợp chất O-2 với 2,2,2-tricloetan-1,1-diol trong điều kiện axit, sau đó hydroxylamin hydroclorua, tạo ra hợp chất O-3. Hợp chất O-3 được đóng vòng với sự có mặt của axit để tạo ra hợp chất O-4. Hợp chất O-4 được phản ứng với sự có mặt của H_2O_2 trong điều kiện kiềm để tạo ra hợp chất O-5. Hợp chất O-5 được clo hóa sử dụng

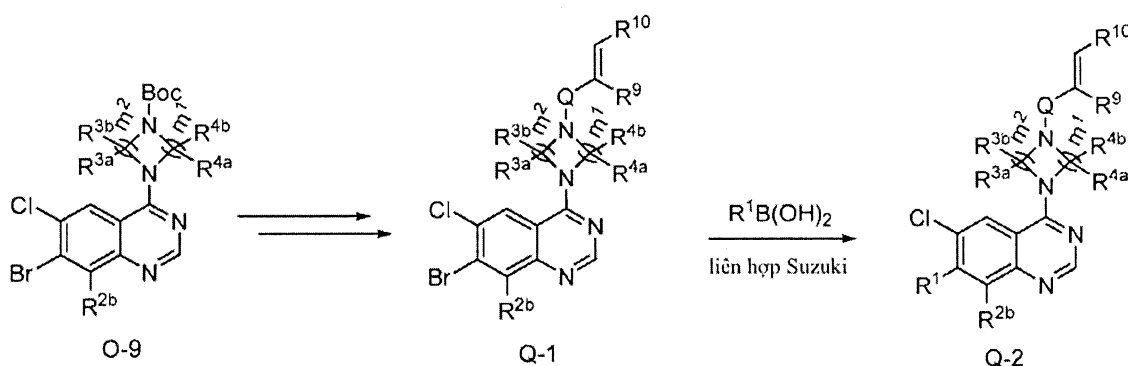
N-closuxinimit để tạo ra hợp chất O-6. Phản ứng của hợp chất O-6 với formamit hoặc các chất phản ứng thích hợp khác như formamidin axetat hoặc trimetyl orthoformat tạo ra quinazolin-4(3H)-on, O-7. Hợp chất O-7 được clo hóa trong điều kiện thích hợp (ví dụ, SOCl_2 , $\text{POCl}_3/\text{PCl}_5$ hoặc POCl_3) để tạo ra cloquinazolin, O-8. Phản ứng của hợp chất O-8 với dị vòng được bảo vệ thích hợp trong điều kiện kiềm tạo ra hợp chất O-9. Nhóm bảo vệ thích hợp bao gồm butyloxycarbonyl (BOC) như được mô tả trong sơ đồ phản ứng chung 1, cũng như các nhóm bảo vệ khác đã biết trong lĩnh vực. Phản ứng Suzuki của hợp chất O-9 với chất phản ứng thích hợp để thiết lập gốc R^1 dẫn đến hợp chất O-10. Phản ứng loại bỏ bảo vệ của hợp chất O-10 được tiếp theo bằng phản ứng axyl hóa bằng clorua axit (hoặc sulfonyl clorua) hoặc axit và các chất phản ứng hoạt hóa thích hợp tạo ra hợp chất O-11.

Sơ đồ phản ứng chung 16



Các phương án về hợp chất có công thức (I) (ví dụ, hợp chất P-10) có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng chung 16 (“Phương pháp P”), trong đó R^1 , R^{2b} , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q , m^1 và m^2 như được xác định ở trên trong bản mô tả này. Như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng chung 16, hợp chất O-2 được clo hóa sử dụng N-closuxinimit để tạo ra hợp chất P-1. Phản ứng của hợp chất P-1 với diethyl-2-(etoxymetylen)malonat tạo ra P-2. Sau đó, hợp chất P-2 được đóng vòng bằng cách gia nhiệt trong dung môi điểm sôi cao thích hợp (ví dụ, Ph_2O) để tạo ra quinolon, P-3. Hợp chất P-3 được clo hóa trong điều kiện thích hợp (ví dụ, $SOCl_2$, $POCl_3/PCl_5$ hoặc $POCl_3$) để tạo ra cloquinolon, P-4. Phản ứng của hợp chất P-4 với dị vòng được bảo vệ thích hợp trong điều kiện kiềm tạo ra hợp chất P-5. Nhóm bảo vệ thích hợp bao gồm butyloxycarbonyl (BOC) như được mô tả trong sơ đồ phản ứng chung 1, cũng như các nhóm bảo vệ khác đã biết trong lĩnh vực. Quá trình xà phòng hóa hợp chất P-5 được tiếp theo bằng quá trình amit hóa lần lượt tạo ra hợp chất P-6 và hợp chất P-7. Phản ứng Suzuki của hợp chất P-7 với chất phản ứng thích hợp để thiết lập gốc R^1 dẫn đến hợp chất P-8. Phản ứng loại bỏ bảo vệ của hợp chất P-8 được tiếp theo bằng phản ứng axyl hóa bằng clorua axit (hoặc sulfonyl clorua) hoặc axit và các chất phản ứng hoạt hóa thích hợp tạo ra hợp chất P-9. Phản ứng của hợp chất P-9 với sự có mặt của axit tạo ra hợp chất P-10.

Sơ đồ phản ứng chung 17

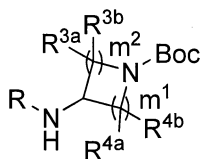


Các phương án về hợp chất có công thức (I) (ví dụ, hợp chất Q-2) có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng chung 16 (“Phương pháp Q”), trong đó R^1 , R^{2b} , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 , R^{10} , Q , m^1 và m^2 như được xác định ở trên trong bản mô tả này. Như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng chung 17, phản ứng loại bỏ bảo vệ của hợp chất O-9 tiếp

theo bằng phản ứng axyl hóa bằng clorua axit (hoặc sulfonyl clorua) hoặc axit và các chất phản ứng hoạt hóa thích hợp tạo ra hợp chất Q-1. Phản ứng Suzuki của hợp chất Q-1 với chất phản ứng thích hợp để thiết lập gốc R^1 dẫn đến hợp chất Q-2.

Các phương pháp tổng hợp chung bổ sung được đề cập trong phần ví dụ. Hiển nhiên với người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực rằng, tất cả các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo một hoặc nhiều phương pháp mô tả ở đây hoặc theo cách khác, đã biết trong lĩnh vực. Cũng hiển nhiên rằng, trong một số tình huống, cần thiết phải sử dụng nguyên liệu khởi đầu được thể khác nhau và/hoặc nhóm bảo vệ để có được hợp chất mong muốn khi tuân theo các phương thức chung được mô tả ở đây. Các phần tử thể khác nhau cũng có thể được bổ sung tại các điểm khác nhau trong sơ đồ tổng hợp để điều chế hợp chất mong muốn.

Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực thừa nhận rằng, một số thay đổi đối với các sơ đồ nêu trên và các sơ đồ được đề cập trong phần ví dụ là có thể được chấp nhận trong các phương án điều chế hợp chất có công thức (I) khác nhau. Ví dụ, để dễ dàng minh họa, hầu hết các phương thức chung mô tả việc điều chế hợp chất có công thức (I) trong đó, L^1 là một liên kết. Tuy nhiên, người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực sẽ dễ dàng thừa nhận rằng, hợp chất trong đó L^1 là NR^7 có thể được điều chế bằng cách thay thế dị vòng có công thức sau (ví dụ, xem trong Phương pháp C):



trong đó, R là H, nhóm bảo vệ hoặc C_1 - C_6 alkyl.

Dược phẩm

Các phương án khác đề cập đến dược phẩm. Dược phẩm chứa bất kỳ một (hoặc nhiều) hợp chất nêu trên và chất mang dược dụng. Theo một số phương án, dược phẩm được phối chế để dùng theo đường uống. Theo các phương án khác, dược phẩm được phối chế dùng theo đường tiêm. Theo các phương án khác nữa, dược phẩm chứa hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này và tác nhân điều trị bổ sung (ví dụ, tác nhân chống ung thư). Ví dụ không hạn chế về các tác nhân điều trị này được mô tả ở đây dưới

đây.

Đường dùng thích hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, đường uống, đường tĩnh mạch, đường trực tràng, đường xông hít, đường ngoài tiêu hóa, đường mắt, đường phổi, đường qua niêm mạc, đường qua da, đường âm đạo, đường tai, đường mũi và đường tại chỗ. Ngoài ra, chỉ mang tính minh họa, việc phân phối theo đường ngoài tiêu hóa bao gồm cả đường trong cơ, đường dưới da, đường tĩnh mạch, đường trong tủy sống, cũng như đường nội tủy mạc, đường trực tiếp trong não thất, đường phúc mạc, đường nội bạch huyết và đường trong mũi.

Theo một số phương án, hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này được dùng theo đường tại chỗ hơn là theo đường hệ thống, ví dụ, bằng cách tiêm hợp chất trực tiếp vào cơ quan, thường ở dạng chế phẩm dưới dạng kho dự trữ hoặc chế phẩm giải phóng kéo dài. Theo các phương án cụ thể, chế phẩm tác dụng kéo dài được dùng bằng cách cấy ghép (ví dụ, cấy ghép dưới da hoặc trong cơ) hoặc bằng cách tiêm trong cơ. Ngoài ra, theo các phương án khác, thuốc được phân phối trong một hệ phân phối thuốc hướng đích, ví dụ, trong một vi thể mỡ (liposome) được phủ bằng kháng thể đặc hiệu cơ quan. Theo các phương án này, các vi thể mỡ được hướng vào và được hấp thu chọn lọc bởi cơ quan. Theo các phương án khác nữa, hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này được đề cập ở dạng chế phẩm giải phóng nhanh, ở dạng chế phẩm giải phóng kéo dài, hoặc ở dạng chế phẩm giải phóng trung bình. Theo các phương án khác nữa, hợp chất mô tả trong bản mô tả này được dùng theo đường tại chỗ.

Hợp chất theo sáng chế có hiệu quả với một phạm vi liều lượng rộng. Ví dụ, trong điều trị ở người trưởng thành, liều lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1000mg, từ 0,5 đến 100mg, từ 1 đến 50mg mỗi ngày, và từ 5 đến 40mg mỗi ngày là ví dụ về liều lượng được sử dụng theo một số phương án. Liều lượng minh họa nằm trong khoảng từ 10 đến 30mg mỗi ngày. Liều lượng chính xác sẽ phụ thuộc vào đường dùng, dạng chế phẩm trong đó hợp chất được sử dụng, đối tượng cần điều trị, thể trọng của đối tượng cần điều trị và quyền ưu tiên và kinh nghiệm của thầy thuốc lâm sàng.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế được dùng ở dạng liều đơn. Tốt hơn là dùng theo đường tiêm, ví dụ, tiêm tĩnh mạch, để đưa tác nhân vào nhanh hơn. Tuy nhiên, các đường dùng khác cũng được sử dụng khi thích hợp. Liều đơn của hợp

chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị tình trạng bệnh cấp tính.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế được dùng ở dạng đa liều. Theo một số phương án, việc phân liều là một lần, hai lần, ba lần, bốn lần, năm lần, sáu lần hoặc nhiều hơn sáu lần mỗi ngày. Theo các phương án khác, việc phân liều là khoảng mỗi tháng một lần, cứ hai tuần một lần, cứ mỗi tuần một lần hoặc cách ngày một lần. Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế và tác nhân khác được dùng cùng nhau nằm trong khoảng từ một lần một ngày đến 6 lần một ngày. Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế và tác nhân được dùng liên tục trong thời gian dưới 7 ngày. Theo phương án khác nữa, việc sử dụng được thực hiện liên tục trong thời gian kéo dài hơn 6, 10, 14, 28 ngày, hai tháng, sáu tháng, hoặc một năm. Trong một số trường hợp, việc phân liều liên tục đạt được và được duy trì càng lâu càng tốt.

Việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế có thể liên tục càng lâu càng tốt. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế được dùng trong thời gian kéo dài hơn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, hoặc 28 ngày. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế được dùng trong thời gian dưới 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2, hoặc 1 ngày. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế được dùng thường xuyên trên cơ sở đang tiến hành, ví dụ, để xử lý các tác dụng lặp đi lặp lại.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế được dùng theo nhiều liều. Đã biết trong lĩnh vực rằng, do tính thay đổi giữa các đối tượng về dược động học của hợp chất, nên việc định rõ phác đồ phân liều là cần thiết cho liệu pháp điều trị tối ưu. Việc phân liều của hợp chất theo sáng chế có thể được tìm ra bằng thử nghiệm thường quy căn cứ vào bậc lộ tức thời.

Theo một số phương án, hợp chất mô tả trong bản mô tả này được phối chế thành dược phẩm. Theo các phương án cụ thể, dược phẩm được phối chế theo cách thông thường sử dụng một hoặc nhiều chất mang chấp nhận được về mặt sinh lý bao gồm tá dược và các chất phụ gia mà các chất này tạo thuận lợi cho việc xử lý hoạt chất thành chế phẩm có thể được sử dụng ở dạng dược phẩm. Việc phối chế chính xác tùy thuộc vào đường dùng được lựa chọn. Kỹ thuật, chất mang và tá dược được dụng bất kỳ được sử dụng khi thích hợp để phối chế dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack

Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. và Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và (các) chất pha loãng, (các) tá dược hoặc (các) chất mang dược dụng. Theo một số phương án, các hợp chất mô tả được dùng làm dược phẩm, trong đó hợp chất có công thức (I) được kết hợp với các thành phần khác, như trong liệu pháp điều trị phối hợp. Dược bao gồm trong bản mô tả này là tất cả các hỗn hợp của hoạt chất được nêu trong phần liệu pháp điều trị phối hợp dưới đây và trong toàn bộ bộ lọc này. Theo các phương án cụ thể, dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I).

Dược phẩm, theo sử dụng ở đây, để chỉ hỗn hợp của hợp chất có công thức (I) với các thành phần hóa học khác, như chất mang, chất ổn định, chất pha loãng, chất phân tán, chất tạo huyền phù, chất làm đặc và/hoặc tá dược. Theo một số phương án, dược phẩm tạo thuận lợi cho việc đưa hợp chất vào sinh vật. Theo một số phương án, việc thực hành các phương pháp điều trị hoặc sử dụng dược bộ lọc ở đây, lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I) đề cập ở đây được dùng trong dược phẩm cho động vật có vú bị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng nội khoa cần được điều trị. Theo các phương án cụ thể, động vật có vú là người. Theo một số phương án, lượng có tác dụng điều trị thay đổi tùy thuộc vào mức độ nặng của bệnh, tuổi và tình trạng sức khỏe liên quan của đối tượng, hiệu lực của hợp chất sử dụng và các yếu tố khác. Các hợp chất mô tả trong bản mô tả này được sử dụng riêng biệt hoặc kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân điều trị làm các thành phần của hỗn hợp.

Theo một phương án, một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) được phối chế thành các dung dịch nước. Theo các phương án cụ thể, dung dịch nước được chọn từ, chỉ theo cách ví dụ, dung dịch đệm tương thích về mặt sinh lý, như dung dịch Hank, dung dịch Ringer hoặc dung dịch đệm muối sinh lý. Theo các phương án khác, một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) được phối chế để dùng theo đường qua niêm mạc. Theo các phương án cụ thể, chế phẩm dùng theo đường qua niêm mạc bao gồm các chất thẩm

thích hợp với rào chắn cần thấm qua. Theo các phương án khác, trong đó hợp chất mô tả trong bản mô tả này được phối chế thành các chế phẩm thích hợp khác dùng theo đường ngoài tiêu hóa bao gồm các dung dịch nước hoặc không ở dạng nước. Theo các phương án cụ thể, các dung dịch này bao gồm dung dịch đậm tương thích sinh lý và/hoặc tá dược.

Theo phương án khác, hợp chất mô tả trong bản mô tả này được phối chế để dùng theo đường uống. Hợp chất mô tả ở đây được phối chế bằng cách kết hợp hoạt chất với, ví dụ, chất mang hoặc tá dược được dụng. Theo các phương án khác, hợp chất mô tả trong bản mô tả này được phối chế thành dạng liều uống bao gồm, chỉ theo cách ví dụ, viên nén, bột, viên tròn, viên bao đường, viên bao nang, dịch lỏng, gel, xi-rô, cốm ngọt, huyền phù đặc, huyền phù và dạng tương tự.

Theo một số phương án, dược phẩm để sử dụng theo đường uống thu được bằng cách trộn kết hợp một hoặc nhiều tá dược rắn với một hoặc nhiều hợp chất được mô tả ở đây, tùy ý nghiền hỗn hợp tạo ra và xử lý hỗn hợp hạt, sau khi bổ sung các chất phụ gia thích hợp nếu muốn, để thu được viên nén hoặc lõi của viên bao đường. Cụ thể, các tá dược thích hợp là chất độn như đường, bao gồm lactoza, sucroza, manitol, hoặc sorbitol; các chế phẩm xenluloza như: ví dụ, tinh bột ngô, tinh bột lúa mì, tinh bột gạo, tinh bột khoai tây, gelatin, gôm tragacanth, metylxenluloza, xenluloza vi tinh thể, hydroxypropylmetylxenluloza, natri cacboxymetylxenluloza; hoặc các chế phẩm xenluloza khác như: polyvinylpyrrolidon (PVP hoặc povidon) hoặc canxi phosphat. Theo các phương án cụ thể, các tác nhân phân hủy được bổ sung tùy ý. Tác nhân phân hủy bao gồm, chỉ theo cách ví dụ, croscarmeloza natri liên kết ngang, polyvinylpyrrolidon, thạch agar, hoặc axit alginic hoặc muối của chúng như natri alginat.

Theo một phương án, các dạng liều lượng bào chế, như lõi viên bao đường và viên nén, được phủ bằng một hoặc nhiều lớp phủ thích hợp. Theo các phương án cụ thể, dung dịch đường cô đặc được sử dụng để phủ lên dạng liều lượng bào chế. Các dung dịch đường, tùy ý chứa các thành phần bổ sung, như là, nhưng chỉ theo cách ví dụ, gồm arabic, bột talc, polyvinylpyrrolidon, gel carbopol, polyetylen glycol, và/hoặc titan dioxit, dung dịch phủ và các dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp. Các chất nhuộm và/hoặc chất màu tùy ý cũng được bổ sung vào các lớp phủ cho các mục

đích nhận diện. Ngoài ra, các chất nhuộm và/hoặc chất màu tùy ý được sử dụng để định rõ đặc điểm các hỗn hợp khác nhau của các liều lượng hoạt chất.

Theo một số phương án, lượng có tác dụng điều trị của ít nhất một trong số các hợp chất mô tả trong bản mô tả này được phối chế thành các dạng liều lượng bào chế uống khác. Các dạng liều lượng bào chế uống bao gồm viên bao nang lấp khít được tạo ra từ gelatin, cũng như viên bao nang mềm gắn kín được làm từ gelatin và chất dẻo hóa, như glyxerol hoặc sorbitol. Theo các phương án cụ thể, viên bao nang lấp khít chứa hoạt chất kết hợp với một hoặc nhiều chất độn. Chất độn bao gồm, chỉ theo cách ví dụ, lactoza, chất kết dính như tinh bột, và/hoặc chất làm trơn như bột talc hoặc magie stearat và tùy ý, chất ổn định. Theo các phương án khác, viên bao nang mềm, chứa một hoặc nhiều hoạt chất được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong chất lỏng thích hợp. Chất lỏng thích hợp bao gồm, chỉ theo cách ví dụ, một hoặc nhiều dầu béo, parafin lỏng hoặc polyetylen glycol lỏng. Ngoài ra, các chất ổn định được bổ sung tùy ý.

Theo các phương án khác, lượng có tác dụng điều trị của ít nhất một trong số các hợp chất mô tả trong bản mô tả này được phối chế để dùng theo đường miệng má hoặc đường dưới lưỡi. Các chế phẩm thích hợp để dùng theo đường miệng má hoặc dưới lưỡi bao gồm, chỉ theo cách ví dụ, viên nén, viên ngậm hoặc dạng gel. Theo các phương án khác, hợp chất mô tả trong bản mô tả này được phối chế thành dạng tiêm theo đường ngoài tiêu hóa, bao gồm các chế phẩm thích hợp để tiêm nhanh lượng lớn hoặc truyền liên tục. Theo các phương án cụ thể, các chế phẩm để tiêm được trình bày ở dạng bào chế liều lượng theo đơn vị (ví dụ, trong các ống nhỏ) hoặc ở dạng đồ chứa đa liều. Tùy ý, các chất bảo quản được bổ sung vào chế phẩm tiêm. Theo các phương án khác, dược phẩm được phối chế thành dạng thích hợp để tiêm theo đường ngoài tiêu hóa ở dạng huyền phù, dung dịch hoặc nhũ tương vô trùng trong các chất mang dầu hoặc nước. Chế phẩm tiêm theo đường ngoài tiêu hóa tùy ý chứa các chất phối chế như chất tạo huyền phù, chất làm ổn định và/hoặc chất phân tán. Theo các phương án cụ thể, dược phẩm để dùng theo đường ngoài tiêu hóa bao gồm dung dịch nước chứa hoạt chất ở dạng hòa tan trong nước. Theo các phương án bổ sung, huyền phù chứa hoạt chất (ví dụ, hợp chất có công thức (I)) được điều chế làm huyền phù tiêm dạng dầu thích hợp. Các dung môi ưa béo hoặc thể mang thích hợp để sử dụng trong dược phẩm mô tả ở đây bao gồm, chỉ theo cách ví dụ, các dầu béo như dầu vừng, hoặc este của axit béo tổng hợp, như etyl

oleat hoặc triglyxerit, hoặc liposom. Theo một số phương án cụ thể, huyền phù tiêm dạng nước chứa các chất làm gia tăng độ nhớt của huyền phù, như natri cacboxymetyl xenluloza, sorbitol, hoặc dextran. Tùy ý, huyền phù chứa chất ổn định thích hợp hoặc các chất làm gia tăng tính hòa tan của hợp chất để cho phép điều chế chế phẩm của các dung dịch nồng độ cao. Theo cách khác, trong các phương án khác, hoạt chất là ở dạng bột để hoàn nguyên bằng chất mang thích hợp, ví dụ, nước vô trùng không chứa chất gây sốt, trước khi sử dụng.

Theo các phương án khác, hợp chất có công thức (I) được dùng theo đường tại chỗ. Hợp chất mô tả trong bản mô tả này được phối chế thành nhiều chế phẩm có thể dùng được theo đường tại chỗ, như dung dịch, huyền phù, nước xức, gel, hồ nhào, tấm dán chứa thuốc, dầu bôi, kem hoặc mỡ bôi. Dược phẩm này tùy ý chứa chất làm hòa tan, chất ổn định, chất tăng cường tính trương, chất đệm và chất bảo quản.

Theo các phương án khác nữa, hợp chất có công thức (I) được phối chế để dùng theo đường qua da. Theo các phương án cụ thể, chế phẩm dùng qua da sử dụng các dụng cụ phân phối qua da và các tấm dán phân phối qua da và có thể là nhũ tương ưa béo hoặc được tạo đệm, dung dịch nước, được hòa tan và/hoặc phân tán trong polyme hoặc lớp dính. Theo các phương án khác nhau, tấm dán như vậy được cấu trúc để phân phối được phẩm theo cách liên tục, theo nhịp hoặc theo nhu cầu. Theo các phương án bổ sung, việc phân phối qua da của hợp chất có công thức (I) được hoàn thành nhờ bởi các tấm dán điện chuyển ion và tương tự. Theo một số phương án, tấm dán phân phối qua da cung cấp việc phân phối có kiểm soát đối với hợp chất có công thức (I). Theo các phương án cụ thể, tốc độ hấp thu được làm chậm nhờ sử dụng màng kiểm soát tốc độ hoặc bằng cách bẫy hợp chất bên trong nền hoặc gel polyme. Theo các phương án lựa chọn, chất làm tăng hấp thu được sử dụng để gia tăng sự hấp thu. Chất làm tăng hấp thu hoặc chất mang bao gồm các dung môi được dùng có thể hấp thu được mà chúng hỗ trợ cho việc thấm qua da. Ví dụ, theo một phương án, các dụng cụ phân phối qua da là ở dạng băng cuốn bao gồm chi tiết đỡ, phần chứa để chứa hợp chất tùy ý cùng với chất mang, tùy ý với màng kiểm soát tốc độ để phân phối hợp chất lên da của vật chủ với tốc độ được kiểm soát và được xác định trước trong một giai đoạn thời gian dài và dự định để giữ chặt dụng cụ trên da.

Theo các phương án khác, hợp chất có công thức (I) được phối chế để dùng theo đường xông. Các dạng khác nhau thích hợp để dùng theo đường xông bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, dạng sol khí, dạng sương mù hoặc bột. Dược phẩm chứa hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức (I) thông thường được phân phối ở dạng phun sol khí từ dụng cụ tạo nén hoặc thiết bị phun, với việc sử dụng chất đẩy thích hợp (ví dụ, diclodyflometan, tricloflometan, diclotetrafloetan, cacbon dioxit hoặc khí thích hợp khác). Theo các phương án cụ thể, đơn vị liều lượng của dạng sol khí nén được xác định bằng việc trang bị van phân phối lượng theo định lượng. Theo một số phương án, viên bao nang và khay, như, chỉ theo cách ví dụ, bằng gelatin để sử dụng trong dụng cụ xông hoặc dụng cụ bơm được phối chế chứa hỗn hợp bột của hợp chất và nền bột thích hợp như lactoza hoặc tinh bột.

Theo các phương án khác, hợp chất có công thức (I) được phối chế trong các chế phẩm dùng theo đường trực tràng như chế phẩm thụt, gel thụt trực tràng, bột dùng theo đường trực tràng, sol khí trực tràng, viên đạn đặt, viên đặt dạng gel hoặc chế phẩm thụt giữ, chứa nền đặt thông thường như bơ cacao hoặc các glyxerit khác, cũng như các polyme tổng hợp như polyvinylpyrrolidon, PEG, và tương tự. Ở dạng viên đặt chứa hỗn hợp, dạng sáp tan chảy thấp như, nhưng không bị giới hạn bởi, hỗn hợp của các glyxerit của axit béo, tùy ý kết hợp với bơ cacao được tan chảy trước tiên.

Theo một số phương án, dược phẩm được phối chế theo cách thông thường bất kỳ sử dụng một hoặc nhiều chất mang chấp nhận được về mặt sinh lý bao gồm tá dược và các chất phụ gia để tạo thuận lợi cho việc xử lý hoạt chất thành chế phẩm mà chế phẩm này có thể được sử dụng về mặt dược lý. Việc phối chế chính xác tùy thuộc vào đường dùng được lựa chọn. Các kỹ thuật, chất mang và tá dược được dụng bất kỳ tùy ý được sử dụng khi thích hợp. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) được sản xuất theo cách thông thường, như, chỉ theo cách ví dụ, bằng các quy trình trộn kết hợp, hòa tan, tạo hạt, tạo viên bao đường, tạo bột mịn, tạo nhũ tương, tạo nang, sấy hoặc ép nén thông thường.

Dược phẩm chứa ít nhất một chất mang dược dụng, chất pha loãng hoặc tá dược và ít nhất một hợp chất có công thức (I), được mô tả ở đây làm hoạt chất. Hoạt chất ở dạng không chứa axit hoặc không chứa kiềm hoặc ở dạng muối dược dụng. Ngoài ra,

phương pháp và dược phẩm mô tả ở đây bao gồm cả việc sử dụng các dạng N-oxit, kết tinh (còn được biết là dạng đa hình), cũng như các chất chuyển hóa hoạt tính của các hợp chất này có cùng kiểu hoạt tính. Tất cả các chất hỗ biến của hợp chất mô tả trong bản mô tả này đều được bao gồm trong phạm vi các hợp chất trình bày trong bản mô tả này. Ngoài ra, các hợp chất mô tả trong bản mô tả này bao gồm cả các dạng không solvat hóa cũng như solvat hóa với dung môi được dụng như nước, etanol, và tương tự. Dạng solvat hóa của hợp chất trình bày trong bản mô tả này cũng được coi là được bộc lộ ở đây. Ngoài ra, dược phẩm tùy ý chứa các dược chất thuốc hoặc tác nhân dược phẩm khác, chất mang, chất hỗ trợ, như chất bảo quản, chất làm ổn định, chất tạo ẩm hoặc chất nhũ hóa, chất thúc đẩy hòa tan, muối để điều chỉnh áp lực thẩm thấu, chất đệm và/hoặc các chất có giá trị điều trị khác.

Phương pháp điều chế dược phẩm chứa hợp chất mô tả trong bản mô tả này bao gồm bước phối chế hợp chất với một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang trợ, được dụng để tạo ra dược phẩm rắn, nửa rắn hoặc lỏng. Dược phẩm rắn bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, chế phẩm dạng bột, viên nén, hạt phân tán được, viên bao nang, viên nhện và viên đặt. Dược phẩm lỏng bao gồm dung dịch trong đó hợp chất được hòa tan, nhũ tương chứa hợp chất hoặc dung dịch chứa các thể liposom, vi hạt mixen hoặc hạt nano chứa hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này. Dược phẩm nửa rắn bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, dạng gel, huyền phù và dạng kem. Dạng của dược phẩm mô tả ở đây bao gồm các dung dịch hoặc huyền phù lỏng, các dạng rắn thích hợp cho dung dịch hoặc huyền phù ở dạng lỏng trước khi sử dụng hoặc ở dạng nhũ tương. Các dược phẩm này tùy ý cũng chứa những lượng nhỏ các chất phụ gia không độc, như các chất tạo ẩm hoặc nhũ hóa, các chất đệm pH và v.v..

Theo một số phương án, dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất có công thức (I) theo cách minh họa ở dạng lỏng, trong đó các chất có mặt trong dung dịch, trong huyền phù hoặc cả hai. Một cách điển hình, khi dược phẩm được dùng là dung dịch hoặc huyền phù, phần tác nhân thứ nhất có mặt trong dung dịch và phần tác nhân thứ hai có mặt ở dạng hạt, trong huyền phù trong chất nền lỏng. Theo một số phương án, dược phẩm lỏng bao gồm cả phối chế dạng gel. Theo các phương án khác, dược phẩm lỏng là dạng nước.

Theo một số phương án, huyền phù nước hữu dụng chứa một hoặc nhiều polyme

làm chất tạo huyền phù. Các polyme hữu dụng bao gồm polyme hòa tan trong nước như polyme xenluloza, ví dụ, hydroxypropyl metylxenluloza, và các polyme không hòa tan trong nước như polyme chứa cacboxyl liên kết ngang. Các dược phẩm xác định mô tả ở đây bao gồm polyme kết dính niêm mạc, ví dụ được chọn từ cacboxymetylxenluloza, carbome (polyme của axit acrylic), poly(metylmetylacrylat), polyacrylamit, polycarbophil, copolyme axit acrylic/butyl acrylat, natri alginat và dextran.

Dược phẩm hữu dụng, tùy ý, còn chứa các chất làm hòa tan để hỗ trợ về tính hòa tan của hợp chất có công thức (I). Thuật ngữ “chất làm hòa tan” thường bao gồm cả các chất dẫn đến sự hình thành dung dịch dạng mixen hoặc dung dịch thực chứa chất nêu trên. Các chất hoạt diện không ion chấp nhận được, ví dụ, polysorbate 80, là hữu dụng làm chất làm hòa tan, có thể là các glycol, polyglycol chấp nhận được trong nhãn khoa, ví dụ, polyetylen glycol 400, và glycol ete.

Ngoài ra, dược phẩm hữu dụng tùy ý chứa một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH hoặc chất tạo đệm, bao gồm các axit như axit axetic, boric, xitric, lactic, phosphoric và axit clohydric; các kiềm như natri hydroxit, natri phosphat, natri borat, natri xitrat, natri axetat, natri lactat và tris-hydroxymetylaminometan; và các chất đệm như xitrat/dextroza, natri bicarbonat và amoni clorua. Các axit, kiềm và chất đệm như vậy được bao gồm với lượng cần thiết để duy trì độ pH của chế phẩm nằm trong khoảng chấp nhận được.

Do đó, dược phẩm hữu dụng, tùy ý còn chứa một hoặc nhiều muối với lượng cần thiết để mang lại độ thẩm thấu cho dược phẩm nằm trong khoảng chấp nhận được. Các muối như vậy bao gồm muối mang các cation natri, kali hoặc amoni và mang các anion clorua, xitrat, ascorbat, borat, phosphat, bicarbonat, sulfat, thiosulfat hoặc bisulfít; các muối thích hợp bao gồm natri clorua, kali clorua, natri thiosulfat, natri bisulfít và amoni sulfat.

Các dược phẩm hữu dụng khác tùy ý chứa một hoặc nhiều chất bảo quản để ngăn chặn hoạt tính của vi khuẩn. Các chất bảo quản thích hợp bao gồm các chất chứa thủy ngân như merfen và thiomersal; clo dioxit được ổn định; và các hợp chất amoni bậc bốn như benzalkoni clorua, xetyltrimetylmoni bromua và xetylpyridin clorua.

Dược phẩm hữu dụng khác nữa chứa một hoặc nhiều chất hoạt diện để tăng cường

độ ổn định vật lý hoặc cho các mục đích khác. Các chất hoạt diện không ion thích hợp bao gồm các glyxerit của axit béo polyoxyetylen và dầu thực vật, ví dụ, dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen (60); và polyoxyetylen alkylete và alkylphenyl ete, ví dụ, octoxynol 10, octoxynol 40.

Dược phẩm hữu dụng khác nữa chứa một hoặc nhiều chất chống oxy hóa để tăng cường độ ổn định hóa học ở nơi cần thiết. Các chất chống oxy hóa thích hợp bao gồm, chỉ theo cách ví dụ, axit ascorbic và natri metabisulfit.

Theo một số phương án, dược phẩm huyền phù nước được đóng gói trong đồ chứa liều đơn không thể đóng lại được. Theo cách khác, đồ chứa đa liều không thể đóng lại được được sử dụng, trong trường hợp này, tốt hơn bao gồm chất bảo quản trong dược phẩm.

Theo các phương án khác, các hệ phân phối khác cho các hợp chất dược kị nước được sử dụng. Liposom và nhũ tương là các ví dụ về các thể mang hoặc chất mang phân phối có thể được sử dụng ở đây. Theo một số phương án, dung môi hữu cơ như N-metylpyrrolidon cũng được sử dụng. Theo các phương án khác, hợp chất mô tả trong bản mô tả này được phân phối sử dụng hệ giải phóng kéo dài, như các nền bán thấm bằng các polyme rắn kị nước chứa tác nhân điều trị. Các nguyên liệu giải phóng kéo dài khác nhau có thể được sử dụng ở đây. Theo một số phương án, viên bao nang giải phóng kéo dài giải phóng các hợp chất trong thời gian từ một vài tuần cho tới hơn 100 ngày. Tùy thuộc vào bản chất hóa học và độ ổn định sinh học của tác nhân điều trị, các chiến lược bổ sung để làm ổn định protein được sử dụng.

Theo một số phương án, chế phẩm mô tả ở đây chứa một hoặc nhiều chất chống oxy hóa, chất tạo chelat với kim loại, các hợp chất chứa thiol và/hoặc các chất ổn định thông thường khác. Ví dụ về chất ổn định như vậy bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi: (a) khoảng 0,5% đến khoảng 2% trọng lượng/thể tích glyxerol, (b) khoảng 0,1% đến khoảng 1% trọng lượng/thể tích metionin, (c) khoảng 0,1% đến khoảng 2% trọng lượng/thể tích monothioglyxerol, (d) khoảng 1mM đến khoảng 10mM EDTA, (e) khoảng 0,01% đến khoảng 2% trọng lượng/thể tích axit ascorbic, (f) 0,003% đến khoảng 0,02% trọng lượng/thể tích polysorbate 80, (g) 0,001% đến khoảng 0,05% trọng lượng/thể tích polysorbate 20, (h) arginin, (i) heparin, (j) dextran sulfat, (k) cyclodextrin,

(l) pentosan polysulfat và các heparinoit khác, (m) các cation hóa trị hai như magie và kẽm; hoặc (n) hỗn hợp của các thành phần trên.

Theo một số phương án, nồng độ của một hoặc nhiều hợp chất được cung cấp trong dược phẩm theo sáng chế là dưới 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002%, hoặc 0,0001% trọng lượng/trọng lượng, trọng lượng/thể tích hoặc thể tích/thể tích.

Theo một số phương án, nồng độ của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế là cao hơn 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19,75%, 19,50%, 19,25% 19%, 18,75%, 18,50%, 18,25% 18%, 17,75%, 17,50%, 17,25% 17%, 16,75%, 16,50%, 16,25% 16%, 15,75%, 15,50%, 15,25% 15%, 14,75%, 14,50%, 14,25% 14%, 13,75%, 13,50%, 13,25% 13%, 12,75%, 12,50%, 12,25% 12%, 11,75%, 11,50%, 11,25% 11%, 10,75%, 10,50%, 10,25% 10%, 9,75%, 9,50%, 9,25% 9%, 8,75%, 8,50%, 8,25% 8%, 7,75%, 7,50%, 7,25% 7%, 6,75%, 6,50%, 6,25% 6%, 5,75%, 5,50%, 5,25% 5%, 4,75%, 4,50%, 4,25%, 4%, 3,75%, 3,50%, 3,25%, 3%, 2,75%, 2,50%, 2,25%, 2%, 1,75%, 1,50%, 1,25% , 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002%, hoặc 0,0001% trọng lượng/trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích/thể tích.

Theo một số phương án, nồng độ của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế nằm trong khoảng từ xấp xỉ 0,0001% đến xấp xỉ 50%, xấp xỉ 0,001% đến xấp xỉ 40%, xấp xỉ 0,01% đến xấp xỉ 30%, xấp xỉ 0,02% đến xấp xỉ 29%, xấp xỉ 0,03% đến xấp xỉ 28%, xấp xỉ 0,04% đến xấp xỉ 27%, xấp xỉ 0,05% đến xấp xỉ 26%, xấp xỉ 0,06% đến xấp xỉ 25%, xấp xỉ 0,07% đến xấp xỉ 24%, xấp xỉ 0,08% đến xấp xỉ 23%, xấp xỉ 0,09% đến xấp xỉ 22%, xấp xỉ 0,1% đến xấp xỉ 21%, xấp xỉ 0,2% đến xấp xỉ 20%, xấp xỉ 0,3% đến xấp xỉ 19%, xấp xỉ 0,4% đến xấp xỉ 18%, xấp xỉ 0,5% đến xấp xỉ 17%, xấp xỉ 0,6% đến

xấp xỉ 16%, xấp xỉ 0,7% đến xấp xỉ 15%, xấp xỉ 0,8% đến xấp xỉ 14%, xấp xỉ 0,9% đến xấp xỉ 12%, xấp xỉ 1% đến xấp xỉ 10% trọng lượng/trọng lượng, trọng lượng/thể tích hoặc thể tích/thể tích.

Theo một số phương án, nồng độ của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế nằm trong khoảng từ xấp xỉ 0,001% đến xấp xỉ 10%, xấp xỉ 0,01% đến xấp xỉ 5%, xấp xỉ 0,02% đến xấp xỉ 4,5%, xấp xỉ 0,03% đến xấp xỉ 4%, xấp xỉ 0,04% đến xấp xỉ 3,5%, xấp xỉ 0,05% đến xấp xỉ 3%, xấp xỉ 0,06% đến xấp xỉ 2,5%, xấp xỉ 0,07% đến xấp xỉ 2%, xấp xỉ 0,08% đến xấp xỉ 1,5%, xấp xỉ 0,09% đến xấp xỉ 1%, xấp xỉ 0,1% đến xấp xỉ 0,9% trọng lượng/trọng lượng, trọng lượng/thể tích hoặc thể tích/thể tích.

Theo một số phương án, lượng của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế là tương đương hoặc thấp hơn 10g, 9,5g, 9,0g, 8,5g, 8,0g, 7,5g, 7,0g, 6,5g, 6,0g, 5,5g, 5,0g, 4,5g, 4,0g, 3,5g, 3,0g, 2,5g, 2,0g, 1,5g, 1,0g, 0,95g, 0,9g, 0,85g, 0,8g, 0,75g, 0,7g, 0,65g, 0,6g, 0,55g, 0,5g, 0,45g, 0,4g, 0,35g, 0,3g, 0,25g, 0,2g, 0,15g, 0,1g, 0,09g, 0,08g, 0,07g, 0,06g, 0,05g, 0,04g, 0,03g, 0,02g, 0,01g, 0,009g, 0,008g, 0,007g, 0,006g, 0,005g, 0,004g, 0,003g, 0,002g, 0,001g, 0,0009g, 0,0008g, 0,0007g, 0,0006g, 0,0005g, 0,0004g, 0,0003g, 0,0002g, hoặc 0,0001g.

Theo một số phương án, lượng của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế is more than 0,0001g, 0,0002g, 0,0003g, 0,0004g, 0,0005g, 0,0006g, 0,0007g, 0,0008g, 0,0009g, 0,001g, 0,0015g, 0,002g, 0,0025g, 0,003g, 0,0035g, 0,004g, 0,0045g, 0,005g, 0,0055g, 0,006g, 0,0065g, 0,007g, 0,0075g, 0,008g, 0,0085g, 0,009g, 0,0095g, 0,01g, 0,015g, 0,02g, 0,025g, 0,03g, 0,035g, 0,04g, 0,045g, 0,05g, 0,055g, 0,06g, 0,065g, 0,07g, 0,075g, 0,08g, 0,085g, 0,09g, 0,095g, 0,1g, 0,15g, 0,2g, 0,25g, 0,3g, 0,35g, 0,4g, 0,45g, 0,5g, 0,55g, 0,6g, 0,65g, 0,7g, 0,75g, 0,8g, 0,85g, 0,9g, 0,95g, 1g, 1,5g, 2g, 2,5, 3g, 3,5, 4g, 4,5g, 5g, 5,5g, 6g, 6,5g, 7g, 7,5g, 8g, 8,5g, 9g, 9,5g, hoặc 10g.

Theo một số phương án, lượng của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế nằm trong khoảng 0,0001-10g, 0,0005-9g, 0,001-8g, 0,005-7g, 0,01-6g, 0,05-5g, 0,1-4g, 0,5-4g, hoặc 1-3g.

Bộ kit/Vật phẩm sản xuất

Để sử dụng trong các ứng dụng điều trị mô tả ở đây, các bộ kit và vật phẩm sản

xuất cũng được đề cập. Theo một số phương án, bộ kit như vậy bao gồm chất mang, bao gói hoặc bộ phận chứa được chia thành ngăn để tiếp nhận một hoặc nhiều đồ chứa như lọ nhỏ, ống và đồ chứa tương tự, mỗi một trong số các đồ chứa này bao gồm một trong số các chi tiết riêng biệt để được sử dụng trong phương pháp được mô tả ở đây. Đồ chứa thích hợp bao gồm, ví dụ, chai, lọ nhỏ, bơm tiêm và ống nghiệm. Đồ chứa được tạo ra từ nhiều vật liệu như thủy tinh hoặc chất dẻo.

Vật phẩm sản xuất đề cập ở đây chứa vật liệu bao gói. Vật liệu bao gói để sử dụng trong đóng gói sản phẩm được bao gồm các vật liệu được tìm thấy trong, ví dụ tài liệu patent Mỹ số 5,323,907, 5,052,558 và 5,033,252. Ví dụ về vật liệu đóng gói được phẩm bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, vĩ phòng, chai, ống, dụng cụ xông, bơm, túi, lọ nhỏ, đồ chứa, bơm tiêm, chai, và vật liệu đóng gói bất kỳ thích hợp cho chế phẩm lựa chọn và phương thức sử dụng và điều trị dự định. Ví dụ, (các) đồ chứa bao gồm một hoặc nhiều hợp chất được mô tả ở đây, tùy ý trong hỗn hợp hoặc kết hợp với tác nhân khác như được bộc lộ trong bản mô tả này. (Các) đồ chứa tùy ý có cửa tiếp cận vô trùng (ví dụ, đồ chứa là túi dung dịch tiêm tĩnh mạch hoặc lọ có nút có thể chọc qua được bằng kim tiêm dưới da). Các bộ kit như vậy tùy ý bao gồm hợp chất cùng với phần mô tả nhận dạng hoặc nhãn hiệu hoặc các hướng dẫn liên quan đến việc sử dụng bộ kit này trong các phương pháp mô tả ở đây.

Ví dụ, bộ kit điển hình bao gồm một hoặc nhiều đồ chứa bổ sung, mỗi một loại bằng một hoặc nhiều vật liệu khác nhau (như chất phản ứng, tùy ý ở dạng cô đặc và/hoặc dụng cụ) mong muốn theo quan điểm thị trường và người sử dụng để sử dụng hợp chất được mô tả ở đây. Ví dụ không giới hạn về các vật liệu như vậy bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, các chất đệm, chất pha loãng, bộ lọc, kim, bơm tiêm; chất mang, bao gói, đồ chứa, lọ và/hoặc các nhãn ghi trên ống liệt kê thành phần và/hoặc hướng dẫn sử dụng và các tờ đính kèm ghi hướng dẫn sử dụng. Tốt hơn, một bộ hướng dẫn cũng sẽ được bao gồm. Nhãn ghi tùy ý ở trên hoặc kết hợp với đồ chứa. Ví dụ, nhãn ở trên đồ chứa khi chữ, con số hoặc ký tự khác tạo thành nhãn được gắn, được tạo khuôn hoặc được khắc lên chính đồ chứa, nhãn được kết hợp với đồ chứa khi nó để ở bên trong khoang chứa hoặc thể mang cũng để giữ đồ chứa, ví dụ, ở dạng tờ lồng trong bao gói. Ngoài ra, nhãn được sử dụng để chỉ rõ lượng cần được sử dụng cho một ứng dụng điều trị cụ thể. Ngoài ra, nhãn chỉ rõ các hướng dẫn sử dụng về các nội dung, như trong các

phương pháp mô tả ở đây. Theo một số phương án, dược phẩm được trình bày trong bao gói hoặc dụng cụ định lượng chứa một hoặc nhiều dạng bào chế đơn vị chứa hợp chất đề cập ở đây. Ví dụ, bao gói chứa lá kim loại hoặc chất dẻo, như bao gói dạng vỉ phòng. Hoặc, bao gói hoặc dụng cụ định lượng có kèm theo các hướng dẫn sử dụng. Hoặc bao gói hoặc dụng cụ định lượng có kèm theo thông báo kết hợp với đồ chứa ở dạng được quy định bởi cơ quan chính phủ quy định về việc sản xuất, sử dụng hoặc bán dược phẩm, thông báo này phản ánh sự chấp thuận của cơ quan về dạng thuốc dùng cho người hoặc dùng trong thú y. Ví dụ, thông báo như vậy là nhãn ghi được chấp thuận bởi cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (the U.S. Food and Drug Administration) dùng trong kê đơn thuốc hoặc tờ đính kèm sản phẩm được chấp thuận. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế phối chế trong thể mang dược phẩm tương thích được điều chế, đặt vào trong đồ chứa thích hợp và dán nhãn để điều trị cho một tình trạng bệnh được chỉ định.

Các phương pháp

Bản mô tả bộc lộ phương pháp ức chế sự truyền tín hiệu tế bào trung gian bởi RAS bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với lượng có hiệu quả của một hoặc nhiều hợp chất bộc lộ ở đây. Việc ức chế sự dẫn truyền tín hiệu trung gian bởi RAS có thể được đánh giá và chứng minh bằng nhiều cách đã biết trong lĩnh vực. Các ví dụ không giới hạn bao gồm chứng cứ về (a) sự suy giảm hoạt tính GTPaza của RAS; (b) sự suy giảm ái lực liên kết GTP hoặc sự gia tăng về ái lực liên kết GDP; (c) sự gia tăng về hệ số phân ly (K off) của GTP hoặc sự suy giảm về hệ số phân ly (K off) của GDP; (d) sự suy giảm về các mức phân tử truyền tín hiệu xuôi dòng trong quá trình RAS, như sự suy giảm về mức pMEK; và/hoặc (e) sự suy giảm trong việc liên kết phức RAS với phân tử truyền tín hiệu xuôi dòng bao gồm nhưng không bị giới hạn ở Raf. Bộ kit và các thử nghiệm có sẵn trên thị trường có thể được sử dụng để xác định một hoặc nhiều chứng cứ nêu trên.

Bản mô tả cũng bộc lộ các phương pháp sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế để điều trị các tình trạng bệnh, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở các tình trạng bệnh do bởi sự đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS, đột biến G12C HRAS và/hoặc đột biến G12C NRAS (ví dụ, bệnh ung thư).

Bản mô tả mô tả phương pháp điều trị ung thư, phương pháp bao gồm sử dụng một lượng có hiệu quả của dược phẩm bất kỳ trong số các dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) cho đối tượng cần điều trị. Theo một số phương án, bệnh ung thư được trung gian bởi sự đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS. Theo các phương án khác, bệnh ung thư là ung thư tụy, ung thư đại tràng, bệnh polip kết hợp MYH, ung thư đại trực tràng hoặc ung thư phổi.

Bản mô tả cũng mô tả phương pháp điều trị rối loạn cho đối tượng cần điều trị, trong đó phương pháp này bao gồm bước xác định xem liệu đối tượng có bị đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS hay không và nếu như đối tượng được xác định bị đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS, thì cho đối tượng sử dụng liều lượng có hiệu quả điều trị của ít nhất một hợp chất có công thức (I) hoặc muối, este, tiền dược chất, chất hỗ biến, solvat, hydrat hoặc chất dẫn xuất dược dụng của hợp chất này.

Các hợp chất bộc lộ theo sáng chế ức chế mạnh sự sinh trưởng tế bào không phụ thuộc vào giá thể và do đó có tiềm năng ức chế sự di căn của khối u. Do đó, bản mô tả bộc lộ phương pháp ức chế sự di căn của khối u, phương pháp bao gồm bước sử dụng lượng có hiệu quả của dược phẩm chứa hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này và chất mang dược dụng cho đối tượng cần điều trị.

Các đột biến G12 CKRAS, HRAS hoặc NRAS cũng đã được nhận dạng trong các tình trạng ác tính về máu (ví dụ, các bệnh ung thư tác động đến máu, tủy xương và/hoặc hạch bạch huyết). Do đó, một số phương án xác định mô tả việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế (ví dụ, ở dạng dược phẩm) cho bệnh nhân cần điều trị tình trạng ác tính về máu. Các tình trạng ác tính này bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, bệnh bạch cầu và u bạch huyết. Ví dụ, các hợp chất bộc lộ ở đây có thể được sử dụng trong điều trị các bệnh như bệnh bạch cầu cấp dòng lympho (ALL), bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), bệnh bạch cầu mãn dòng lympho (CLL), u lympho tế bào nhỏ (SLL), bệnh bạch cầu nguyên bào tủy mãn tính (CML), bệnh bạch cầu cấp tế bào đơn nhân (AMoL) và/ hoặc các bệnh bạch cầu khác. Theo các phương án khác, hợp chất có thể được sử dụng trong điều trị u bạch huyết như tất cả các kiểu phụ của u lympho Hodgkins hoặc u lympho không Hodgkins.

Việc xác định khối u hoặc ung thư bao gồm đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc

NRAS có thể được thực hiện bằng cách đánh giá trình tự nucleotit mã hóa cho protein KRAS, HRAS hoặc NRAS, bằng cách đánh giá trình tự axit amin của protein KRAS, HRAS hoặc NRAS, hoặc bằng cách đánh giá các đặc tính của protein giả định đột biến KRAS, HRAS hoặc NRAS. Trình tự của KRAS, HRAS hoặc NRAS người kiểu tự nhiên là đã biết trong lĩnh vực, (ví dụ, mã truy cập số NP203524).

Các phương pháp phát hiện đột biến ở trình tự nucleotit KRAS, HRAS hoặc NRAS đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các phương pháp này bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, thử nghiệm phân tích phản ứng chuỗi polymerase-đa hình chiều dài các đoạn cắt giới hạn (PCR-RFLP), thử nghiệm phân tích phản ứng chuỗi polymerase-đa hình cấu trúc sợi đơn (PCR-SSCP), thử nghiệm phân tích PCR thời gian thực, kỹ thuật giải trình tự PCR, thử nghiệm khuếch đại PCR đặc hiệu alen đột biến (MASA), giải trình tự trực tiếp, phản ứng kéo dài đoạn mồi, kỹ thuật điện di, thử nghiệm gắn oligonucleotit, thử nghiệm lai, thử nghiệm TaqMan, thử nghiệm phân tích kiểu gen SNP, kỹ thuật phân tích nóng chảy phân giải cao và phân tích gen chip (microarray). Theo một số phương án, các mẫu được đánh giá về các đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS bằng kỹ thuật PCR thời gian thực. Trong kỹ thuật PCR thời gian thực, các đoạn dò gắn huỳnh quang đặc hiệu với đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS được sử dụng. Khi đột biến có mặt, đoạn dò gắn vào và huỳnh quang được phát hiện. Theo một số phương án, đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS được nhận diện nhờ sử dụng phương pháp giải trình tự trực tiếp của các vùng đặc hiệu (ví dụ, exon 2 và/hoặc exon 3) ở gen KRAS, HRAS hoặc gen NRAS. Kỹ thuật này sẽ nhận diện tất cả mọi đột biến có thể ở vùng được giải trình tự.

Các phương pháp phát hiện đột biến ở protein KRAS, HRAS hoặc NRAS là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các phương pháp này bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, việc phát hiện đột biến KRAS, HRAS hoặc NRAS nhờ sử dụng tác nhân gắn kết (ví dụ, kháng thể) đặc hiệu của protein đột biến, kỹ thuật điện di protein và kỹ thuật thâm protein (Western blotting), và kỹ thuật giải trình tự peptit trực tiếp.

Các phương pháp xác định xem liệu khối u hoặc ung thư có bao gồm đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS hay không có thể sử dụng nhiều mẫu. Theo một số

phương án, mẫu được lấy từ đối tượng có khối u hoặc bị ung thư. Theo một số phương án, mẫu được lấy từ đối tượng bị ung thư hoặc có khối u. Theo một số phương án, mẫu là mẫu khối u mới/mẫu ung thư. Theo một số phương án, mẫu là mẫu khối u đông lạnh/mẫu ung thư. Theo một số phương án, mẫu là mẫu ngâm trong parafin cố định bằng formalin. Theo một số phương án, mẫu được xử lý thành dịch phân giải tế bào. Theo một số phương án, mẫu được xử lý thành ADN hoặc ARN.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị rối loạn tăng sinh ở động vật có vú bao gồm bước sử dụng cho động vật có vú một lượng có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, este, tiền dược chất, solvat, hydrat hoặc dẫn xuất được dụng của hợp chất này. Theo một số phương án, phương pháp này liên quan đến việc điều trị ung thư như bệnh bạch cầu ác tính dòng tủy, ung thư ở người trẻ tuổi, ung thư vú thượng thận ở trẻ em, ung thư liên quan đến AIDS (ví dụ, u lympho và ung thư mô liên kết Kaposi), ung thư hậu môn, ung thư ruột thừa, u tế bào hình sao, u quái không điển hình, ung thư tế bào đáy, ung thư đường mật, ung thư bàng quang, ung thư xương, u thần kinh đệm thân não, khối u não, ung thư vú, khối u phế quản, u lympho burkitt, khối u dạng caxinoit, u quái không điển hình, u phôi thai, u tế bào mầm, u lympho nguyên phát, ung thư cổ tử cung, ung thư ở trẻ em, u dây sống, khối u ở tim, bệnh bạch cầu mãn dòng lympho (CLL), bệnh bạch cầu nguyên bào tủy mãn tính (CML), rối loạn tăng sinh tủy mãn tính, ung thư đại tràng, ung thư đại trực tràng, u sọ hầu, u lympho tế bào T da, ung thư đường mật ngoài gan tại chỗ (DCIS), u phôi thai, ung thư CNS, ung thư nội mạc tử cung, u màng não thất, ung thư thực quản, u nguyên bào thần kinh khứu giác, sacom Ewing, extracranial u tế bào mầm, u tế bào mầm ngoài sọ, ung thư mắt, u mô bào xơ ở xương, ung thư túi mật, ung thư dạ dày, khối u dạng caxinoit tiêu hóa, u mô đệm đường tiêu hóa (GIST), u tế bào mầm, u lá nuôi phôi đường tiêu hóa, bệnh bạch cầu tế bào tóc, ung thư đầu và cổ, ung thư tim, ung thư gan, u lympho hodgkin, ung thư hạ hầu, u sắc tố trong mắt, u tế bào tiểu đảo, u thần kinh nội tiết tụy, ung thư thận, ung thư thanh quản, ung thư môi và khoang miệng, ung thư gan, ung thư biểu mô thùy tại chỗ (LCIS), ung thư phổi, u lympho, ung thư cổ tế bào vảy di căn chưa rõ nguyên phát, ung thư đường giữa, ung thư miệng, hội chứng đa u nội tiết, bệnh đa u tủy/ung thư tương bào, u lympho tế bào T của da, hội chứng rối loạn sinh tủy, u tân sinh loạn sản tủy/tăng sinh tủy, bệnh đa u tủy, ung thư tế bào merkel, u trung biểu mô ác tính, u mô bào xơ ác tính ở xương

và sacom xương, ung thư khoang mũi và xoang cạnh mũi, ung thư mũi họng, u nguyên bào thần kinh, u lympho không hodgkin, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC), ung thư miệng, ung thư môi và khoang miệng, ung thư miệng - hầu, ung thư buồng trứng, ung thư tụy, bệnh u nhú, u cận hạch, ung thư xoang cạnh mũi và khoang mũi, ung thư tuyến cận giáp, ung thư dương vật, ung thư họng, u nguyên bào phổi - màng phổi, u lympho nguyên phát hệ thần kinh trung ương (CNS), ung thư tiền liệt tuyến, ung thư trực tràng, ung thư tế bào chuyển tiếp, u nguyên bào võng mạc, sacom cơ vân, ung thư tuyến nước bọt, ung thư da, ung thư dạ dày, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư ruột non, sacom mô mềm, u lympho tế bào T, ung thư tinh hoàn, ung thư họng, u tuyến ức và ung thư biểu mô tuyến ức, ung thư tuyến giáp, ung thư tế bào chuyển tiếp của bể thận và niệu quản, khối u nguyên bào nuôi, các ung thư hiếm gặp ở trẻ em, ung thư niệu đạo, sacom tử cung, ung thư âm đạo, ung thư âm hộ, hoặc ung thư do virus. Theo một số phương án, phương pháp này liên quan đến việc điều trị rối loạn tăng sinh không phải ung thư như tăng sản lành tính ở da (ví dụ, bệnh vẩy nến), tái phát hẹp, hoặc tiền liệt tuyến (ví dụ, phì đại tiền liệt tuyến lành tính (BPH)).

Bản mô tả cũng bộc lộ các phương pháp điều trị ung thư phổi, phương pháp này bao gồm việc sử dụng lượng có hiệu quả của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất mô tả ở trên (hoặc được phẩm chứa hợp chất này) cho đối tượng cần điều trị. Theo một số phương án, ung thư phổi là ung thư biểu mô phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC), ví dụ, ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô phổi tế bào vẩy hoặc ung thư biểu mô phổi tế bào lớn. Theo các phương án khác, ung thư phổi là ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ. Các ung thư phổi khác có thể điều trị được bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, khối u tuyến, khối u dạng caxinoit và các ung thư biểu mô không biệt hóa.

Đối tượng mà có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng, este, tiền được chất, solvat, chất hỗ biến, hydrat hoặc dẫn xuất của hợp chất này, theo các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, các đối tượng đã được chẩn đoán đang bị bệnh bạch cầu ác tính dòng tủy, bệnh bạch cầu ác tính dòng tủy, ung thư ở người trẻ tuổi, ung thư vỏ thượng thận ở trẻ em, ung thư liên quan đến AIDS (ví dụ, u lympho và ung thư mô liên kết Kaposi), ung thư hậu môn, ung thư ruột thừa, u tế bào hình sao, u quái không điển hình, ung thư tế bào đáy, ung thư đường mật,

ung thư bàng quang, ung thư xương, u thần kinh đệm thân não, khối u não, ung thư vú, khối u phế quản, u lympho burkitt, khối u dạng caxinoit, u quái không điển hình, u phôi thai, u tế bào mầm, u lympho nguyên phát, ung thư cổ tử cung, ung thư ở trẻ em, u dây sống, khối u ở tim, bệnh bạch cầu mãn dòng lympho (CLL), bệnh bạch cầu nguyên bào tủy mãn tính (CML), rối loạn tăng sinh tủy mãn tính, ung thư đại tràng, ung thư đại trực tràng, u sọ hầu, u lympho tế bào T da, ung thư đường mật ngoài gan tại chỗ (DCIS), u phôi thai, ung thư CNS, ung thư nội mạc tử cung, u màng não thất, ung thư thực quản, u nguyên bào thần kinh khứu giác, sacom Ewing, u tế bào mầm ngoài sọ, u tế bào mầm ngoài tuyến sinh dục, ung thư mắt, u mô bào xơ ở xương, ung thư túi mật, ung thư dạ dày, khối u dạng caxinoit đường tiêu hóa, u mô đệm đường tiêu hóa (GIST), u tế bào mầm, u lá nuôi đường tiêu hóa, bệnh bạch cầu tế bào tóc, ung thư đầu và cổ, ung thư tim, ung thư gan, u lympho hodgkin, ung thư hạ hầu, u sắc tố trong mắt, u tế bào tiểu đảo, u thần kinh nội tiết tụy, ung thư thận, ung thư thanh quản, ung thư môi và khoang miệng, ung thư gan, ung thư biểu mô thùy tại chỗ (LCIS), ung thư phổi, u lympho, ung thư cổ tế bào vảy di căn với căn nguyên không rõ, ung thư biểu mô đường giữa, ung thư miệng, hội chứng đa u nội tiết, bệnh đa u tủy/ung thư tương bào, u lympho tế bào T của da, hội chứng rối loạn sinh tủy, u tân sinh loạn sản tủy/tăng sinh tủy, bệnh đa u tủy, ung thư tế bào merkel, u trung biểu mô ác tính, u mô bào xơ ác tính ở xương và sacom xương, ung thư khoang mũi và xoang cạnh mũi, ung thư mũi họng, u nguyên bào thần kinh, u lympho không hodgkin, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC), ung thư miệng, ung thư môi và khoang miệng, ung thư miệng - hầu, ung thư buồng trứng, ung thư tụy, bệnh u nhú, u cận hạch, ung thư xoang cạnh mũi và khoang mũi, ung thư tuyến cận giáp, ung thư dương vật, ung thư họng, u nguyên bào phổi - màng phổi, u lympho nguyên phát hệ thần kinh trung ương (CNS), ung thư tiền liệt tuyến, ung thư trực tràng, ung thư tế bào chuyển tiếp, u nguyên bào võng mạc, sacom cơ vân, ung thư tuyến nước bọt, ung thư da, ung thư dạ dày, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư ruột non, sacom mô mềm, u lympho tế bào T, ung thư tinh hoàn, ung thư họng, u tuyến ức và ung thư biểu mô tuyến ức, ung thư tuyến giáp, ung thư tế bào chuyển tiếp của bể thận và niệu quản, khối u nguyên bào nuôi, các ung thư hiếm gặp ở trẻ em, ung thư niệu đạo, sacom tử cung, ung thư âm đạo, ung thư âm hộ, hoặc ung thư do virus. Theo một số phương án, đối tượng mà có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm các đối tượng đã được

chẩn đoán đang bị rối loạn tăng sinh không phải ung thư như tăng sản lành tính ở da (ví dụ, bệnh vẩy nến), tái phát hẹp, hoặc tiền liệt tuyến (ví dụ, phì đại tiền liệt tuyến lành tính (BPH)).

Bản mô tả còn bộc lộ phương pháp điều chỉnh hoạt tính của protein đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS bằng cách cho protein tiếp xúc với lượng có hiệu quả của hợp chất theo sáng chế. Việc điều chỉnh có thể là ức chế hoặc kích hoạt hoạt tính của protein. Bản mô tả bộc lộ phương pháp ức chế hoạt tính của protein bằng cách cho protein đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS tiếp xúc với lượng có hiệu quả của hợp chất theo sáng chế trong dung dịch. Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp ức chế hoạt tính của protein đột biến G12C KRAS, HRAS hoặc NRAS bằng cách cho tế bào, mô, cơ quan biểu hiện protein mong muốn. Bản mô tả còn bộc lộ phương pháp ức chế hoạt tính của protein ở đối tượng bao gồm nhưng không bị giới hạn ở động vật gặm nhấm và động vật có vú (ví dụ, người) bằng cách cho đối tượng sử dụng một lượng có hiệu quả của hợp chất theo sáng chế. Theo một số phương án, tỷ lệ điều chỉnh cao hơn 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, hoặc 90%. Theo một số phương án, tỷ lệ ức chế cao hơn 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, hoặc 90%.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp ức chế hoạt tính của G12 CKRAS, HRAS hoặc NRAS trong tế bào bằng cách cho tế bào này tiếp xúc với một lượng của hợp chất theo sáng chế đủ để ức chế hoạt tính của G12 CKRAS, HRAS hoặc NRAS trong tế bào nêu trên. Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp ức chế hoạt tính của G12 CKRAS, HRAS hoặc NRAS trong mô bằng cách cho mô này tiếp xúc với một lượng của hợp chất theo sáng chế đủ để ức chế hoạt tính của G12 CKRAS, HRAS hoặc NRAS ở mô nêu trên. Bản mô tả còn bộc lộ phương pháp ức chế hoạt tính của G12 CKRAS, HRAS hoặc NRAS ở sinh vật bằng cách cho sinh vật này tiếp xúc với một lượng của hợp chất theo sáng chế đủ để ức chế hoạt tính của G12 CKRAS, HRAS hoặc NRAS ở sinh vật nêu trên. Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp ức chế hoạt tính của G12 CKRAS, HRAS hoặc NRAS ở động vật bằng cách cho động vật này tiếp xúc với một lượng của hợp chất theo sáng chế đủ để ức chế hoạt tính của G12 CKRAS, HRAS hoặc NRAS ở động vật nêu trên. Bản mô tả bộc lộ phương pháp ức chế hoạt tính của G12 CKRAS, HRAS hoặc NRAS ở động vật có vú bằng cách cho động vật có vú này tiếp xúc với một lượng của hợp chất theo sáng chế đủ để ức chế hoạt tính của G12 CKRAS, HRAS hoặc NRAS ở

động vật có vú nêu trên. Bản mô tả bộc lộ phương pháp ức chế hoạt tính của G12 CKRAS, HRAS hoặc NRAS ở người bằng cách cho người này tiếp xúc với một lượng của hợp chất theo sáng chế đủ để ức chế hoạt tính của G12 CKRAS, HRAS hoặc NRAS ở người nêu trên. Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị bệnh được trung gian bởi hoạt tính của G12 CKRAS, HRAS hoặc NRAS ở đối tượng cần điều trị.

Bản mô tả cũng bộc lộ các phương pháp dùng trong liệu pháp điều trị kết hợp, trong đó tác nhân đã biết để điều chỉnh các quá trình khác, hoặc các thành phần khác của cùng một quá trình, hoặc thậm chí các tập hợp enzym chông chéo được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dùng, este, tiền dược chất, solvat, chất hỗ biến, hydrat hoặc dẫn xuất của hợp chất này. Theo một khía cạnh, liệu pháp điều trị như vậy bao gồm nhưng không bị giới hạn ở việc kết hợp giữa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế với các tác nhân hóa trị liệu, các kháng sinh điều trị, và xạ trị, để tạo ra tác dụng điều trị hợp lực hoặc bổ sung.

Nhiều tác nhân hóa trị liệu đã biết gần đây trong lĩnh vực và có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế. Theo một số phương án, tác nhân hóa trị liệu được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế nguyên phân, tác nhân alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, kháng sinh can thiệp, chất ức chế yếu tố sinh trưởng, chất ức chế chu trình tế bào, enzym, chất ức chế topoisomerase, chất điều chỉnh đáp ứng sinh học, kháng hormone, chất ức chế sự tạo mạch, và kháng androgen.

Ví dụ không giới hạn đó là các tác nhân hóa trị liệu, tác nhân gây độc tế bào, và các phân tử nhỏ không phải peptit như Gleevec® (Imatinib Mesylate), Velcade® (bortezomib), Casodex (bicalutamid), Iressa® (gefitinib), và Adriamycin cũng như một loạt các tác nhân hóa trị liệu. Các ví dụ không giới hạn về tác nhân hóa trị liệu bao gồm các tác nhân alkyl hóa như thiotepa và cyclophosphamid (CYTOXANTM); các alkyl sulfonat như busulfan, improsulfan và piposulfan; các aziridin như benzodopa, carboquone, meturedopa, và uredopa; các etylenimin và metylamelamin bao gồm altretamin, trietylenmelamin, trietylenphosphoramit, trietylenphosphoramit và trimetylolomelamin; các nitơ mù tạt như mù tạt chlorambucil, chlornaphazine, cholophosphamid, estramustine, ifosfamid, mechlorethamin, mechlorethamin oxit hydroclorua, melphalan, novembichin, phenesterine, prednimustine, trofosfamid, uracil;

các nitrosure như carmustine, clozotocin, fotemustine, lomustine, nimustine, ranimustine; các kháng sinh như aclacinomycin, actinomycin, anthramycin, azaserine, bleomycin, cactinomycin, calicheamicin, carabycin, carminomycin, carzinophilin, CasodexTM, chromomycin, dactinomycin, daunorubicin, detorubicin, 6-diazo-5-oxo-L-norleucine, doxorubicin, epirubicin, esorubicin, idarubicin, marcellomycin, mitomycins, axit mycophenolic, nogalamycin, olivomycins, peplomycin, potfiromycin, puromycin, quelamycin, rodorubicin, streptonigrin, streptozocin, tubercidin, ubenimex, zinostatin, zorubicin; các chất chống chuyển hóa như methotrexate và 5-flouracil (5-FU); các chất tương tự axit folic như denopterin, methotrexate, pteropterin, trimetrexate; các chất tương tự purin như fludarabine, 6-mercaptopurine, thiamiprine, thioguanine; các chất tương tự pyrimidin như ancitabine, azacitidine, 6-azauridine, carmofur, cytarabine, dideoxyuridine, doxifluridine, enocitabine, floxuridine, các androgen như calusterone, dromostanolone propionate, epitioctanol, mepitioctane, testolactone; các tác nhân kháng thượng thận như aminoglutethimide, mitotane, trilostane; chất bổ sung axit folic như axit frolinic; aceglatone; aldophosphamit glycoside; axit aminolevulinic; amsacrine; bestrabucil; bisantrene; edatraxate; defofamin; demecolcine; diaziquone; elfomithine; elliptinium axetat; etoglucid; gallium nitrate; hydroxyurea; lentinan; lonidamin; mitoguazone; mitoxantrone; mopidamol; nitracrine; pentostatin; phenamet; pirarubicin; axit podophyllinic; 2-etylhydrazit; procarbazine; PSK.RTM.; razoxane; sizofiran; spirogermanium; axit tenuazonic; triaziquone; 2,2',2''-trichloroethylamin; urethan; vindesine; dacarbazine; mannomustine; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacytosine; arabinoside (“Ara-C”); xyclophosphamit; thiotepa; taxan, ví dụ, paclitaxel (TAXOLTM, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) và docetaxel (TAXOTERETTM, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); axit retinoic; esperamicin; capecitabine; và các muối, axit hoặc các dẫn xuất được dùng của tác nhân bất kỳ trong số các tác nhân nêu trên. Cũng được bao gồm làm chất điều chỉnh tế bào hóa trị liệu thích hợp là các tác nhân kháng hormone mà chúng hoạt động để điều chỉnh hoặc ức chế sự tác động của hormone lên khối u như các tác nhân kháng estrogen bao gồm ví dụ, tamoxifen, (NolvadexTM), raloxifene, các hợp chất 4(5)-imidazol ức chế men aromatase, 4-hydroxytamoxifen, trioxifene, keoxifene, LY 117018, onapristone, và toremifene (Fareston); và các kháng androgen như flutamil, nilutamil, bicalutamil,

leuprolide, và goserelin; chlorambucil; gemcitabine; 6-thioguanine; mercaptopurine; methotrexate; các chất tương tự platin như cisplatin và carboplatin; vinblastine; platinum; etoposide (VP-16); ifosfamid; mitomycin C; mitoxantrone; vincristine; vinorelbine; navelbine; novantrone; teniposide; daunomycin; aminopterin; xeloda; ibandronate; camptothecin-11 (CPT-11); chất ức chế topoisomerase RFS 2000; diflometylornithine (DMFO). Trường hợp mong muốn, hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các thuốc chống ung thư được kê đơn thông thường như Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINE, Abagovomab, Acridine cacboxamid, Adecatumumab, 17-N-Allylamino-17-demetoxygeldanamycin, Alpharadin, Alvocidib, 3-Aminopyridin-2-cacboxaldehyt thiosemicarbazone, Amonafide, antraxendione, các kháng CD22 immunotoxin, Antineoplastic, Antitumorigenic herbs, Apaziquone, Atiprimod, Azathioprine, Belotecan, Bendamustine, BIBW 2992, Biricodar, Brostallicin, Bryostatin, Buthionine sulfoximine, CBV (hóa trị liệu), Calyculin, các tác nhân chống ung thư không đặc hiệu chu trình tế bào, axit Dicloaxetic, Discodermolide, Elsamitrucin, Enocitabine, Epothilone, Eribulin, Everolimus, Exatecan, Exisulind, Ferruginol, Forodesine, Fosfestrol, phác đồ hóa trị liệu ICE, IT-101, Imexon, Imiquimod, Indolocarbazol, Irofulven, Laniquidar, Larotaxel, Lenalidomide, Lucanthone, Lurtotecan, Mafosfamid, Mitozolomide, Nafoxidine, Nedaplatin, Olaparib, Ortataxel, PAC-1, Pawpaw, Pixantrone, chất ức chế Proteasome, Rebeccamycin, Resiquimod, Rubitecan, SN-38, Salinosporamid A, Sapacitabine, Stanford V, Swainsonine, Talaporfin, Tariquidar, Tegafur-uracil, Temodar, Tesetaxel, Triplatin tetranitrate, Tris(2-cloetyl)amin, Troxacitabine, Uramustine, Vadimezan, Vinflunine, ZD6126 hoặc Zosuquidar.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp để sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế, kết hợp với liệu pháp xạ trị để ức chế sự sinh trưởng tế bào bất thường hoặc để điều trị rối loạn tăng sinh ở động vật có vú. Các kỹ thuật để sử dụng liệu pháp xạ trị là đã biết trong lĩnh vực, và các kỹ thuật này có thể được sử dụng trong liệu pháp điều trị phối hợp được mô tả ở đây. Việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong liệu pháp điều trị phối hợp này có thể được xác định như được mô tả trong bản mô tả này.

Liệu pháp xạ trị có thể được đưa vào thông qua một trong nhiều phương pháp,

hoặc sự phối hợp giữa các phương pháp, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở liệu pháp điều trị bằng tia ngoài, liệu pháp xạ trị bên trong, nội xạ trị, xạ phẫu đích, liệu pháp xạ trị hệ thống, liệu pháp xạ trị và liệu pháp xạ trị áp sát kể lâu dài hoặc tạm thời. Thuật ngữ “liệu pháp xạ trị áp sát,” theo sử dụng ở đây, để chỉ liệu pháp xạ trị được phân phối bằng nguyên liệu phóng xạ giới hạn về mặt không gian được đưa vào trong cơ thể tại hoặc gần với khối u hoặc vị trí bệnh có mô tăng sinh khác. Thuật ngữ này được dự định không giới hạn bao gồm cả sự tiếp xúc với các chất đồng vị phóng xạ (ví dụ, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, và các chất đồng vị phóng xạ của Lu). Các nguồn phóng xạ thích hợp để sử dụng làm tác nhân điều chỉnh tế bào theo sáng chế bao gồm cả chất rắn và chất lỏng. Theo cách ví dụ không giới hạn, nguồn phóng xạ có thể là nuclid phóng xạ, như I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 làm nguồn rắn, I-125 làm nguồn rắn, hoặc nuclid phóng xạ khác phát ra các photon, hạt beta, bức xạ gama, hoặc các tia trị liệu khác. Nguyên liệu phóng xạ cũng có thể là chất lỏng được tạo ra từ dung dịch chứa (các) nuclid phóng xạ bất kỳ, ví dụ, dung dịch chứa I-125 hoặc I-131, hoặc chất lỏng phóng xạ có thể được tạo ra nhờ sử dụng huyền phù đặc của chất lỏng thích hợp chứa các hạt nhỏ nuclid phóng xạ rắn, như Au-198, Y-90. Ngoài ra, (các) nuclid phóng xạ có thể được bao gồm cả trong gel hoặc dạng vi cầu phóng xạ.

Không bị giới hạn bởi lý thuyết bất kỳ nào, hợp chất theo sáng chế có thể khiến cho các tế bào bất thường nhạy hơn với liệu pháp điều trị bằng phóng xạ nhằm mục đích tiêu diệt và/hoặc ức chế sự sinh trưởng của các tế bào này. Do đó, bản mô tả này còn bộc lộ phương pháp để làm nhạy tế bào bất thường ở động vật có vú với liệu pháp điều trị bằng phóng xạ, phương pháp này bao gồm bước cho động vật có vú sử dụng một lượng của hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dung, este, tiền dược chất, solvat, hydrat hoặc dẫn xuất của hợp chất này, lượng này hữu hiệu trong việc làm nhạy tế bào bất thường với liệu pháp điều trị bằng phóng xạ. Lượng của hợp chất, muối, hoặc solvat trong phương pháp này có thể được xác định theo các phương tiện để xác định lượng có hiệu quả của các hợp chất được mô tả ở đây.

Hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với lượng của một hoặc nhiều chất được chọn từ các chất chống tạo mạch, chất ức chế sự dẫn truyền tín hiệu, chất chống tăng sinh, chất ức chế sự phân hủy đường, hoặc chất ức chế sự tự tiêu.

Các chất chống tạo mạch, như chất ức chế men MMP-2 (matrix-metalloproteinaza 2), chất ức chế men MMP-9 (matrix-metalloprotenase 9), và chất ức chế men COX-11 (cyclooxygenase 11), có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế và được phẩm được mô tả ở đây. Các chất chống tạo mạch bao gồm, ví dụ, rapamycin, temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD001), sorafenib, sunitinib, và bevacizumab. Ví dụ về các chất ức chế COX-II hữu dụng bao gồm CELEBREXTM (alecoxib), valdecoxib, và rofecoxib. Ví dụ về chất ức chế men matrix metalloproteinaza hữu dụng được mô tả trong tài liệu WO 96/33172 (published October 24,1996), tài liệu WO 96/27583 (published March 7,1996), đơn yêu cầu cấp patent châu Âu số 97304971,1 (filed July 8,1997), đơn yêu cầu cấp patent châu Âu số 99308617,2 (filed October 29, 1999), tài liệu WO 98/07697 (published February 26,1998), tài liệu WO 98/03516 (published January 29,1998), tài liệu WO 98/34918 (published August 13,1998), tài liệu WO 98/34915 (published August 13,1998), tài liệu WO 98/33768 (published August 6,1998), tài liệu WO 98/30566 (published July 16, 1998), công bố patent châu Âu 606,046 (published July 13,1994), công bố patent châu Âu 931, 788 (published July 28,1999), tài liệu WO 90/05719 (published May 31,1990), tài liệu WO 99/52910 (published October 21,1999), tài liệu WO 99/52889 (published October 21, 1999), tài liệu WO 99/29667 (published June 17,1999), đơn quốc tế PCT số PCT/IB98/01113 (filed July 21,1998), đơn yêu cầu cấp patent châu Âu số 99302232,1 (filed March 25,1999), đơn yêu cầu cấp patent Anh số 9912961,1 (filed June 3, 1999), đơn tạm thời Mỹ số 60/148,464 (filed August 12,1999), patent Mỹ số 5,863, 949 (issued January 26,1999), patent Mỹ số 5,861, 510 (issued January 19,1999), và công bố patent châu Âu 780,386 (published June 25, 1997), toàn bộ nội dung của tất cả các tài liệu nêu trên được kết hợp tham khảo trong sáng chế này. Các chất ức chế MMP-2 và MMP-9 ưu tiên là các chất có ít hoặc hoàn toàn không có hoạt tính ức chế MMP-1. Tốt hơn nữa là các chất ức chế theo cách chọn lọc MMP-2 và/hoặc AMP-9 so với các matrix-metalloproteinaza khác (tức là, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, và MMP-13). Một số ví dụ cụ thể về chất ức chế MMP hữu dụng theo sáng chế là AG-3340, RO 32-3555, và RS 13-0830.

Chất ức chế sự tự tiêu bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi cloquine, 3-methyladenine, hydroxycloquine (Plaquenil™), bafilomycin A1, 5-amino-4-imidazol

cacboxamit ribosit (AICAR), axit okadaic, các độc tố tạo ức chế sự tự tiêu mà các độc tố này ức chế men protein phosphatase thuộc typ 2A hoặc typ 1, các chất tương tự cAMP, và các thuốc làm gia tăng mức cAMP như adenosine, LY204002, N6-mercaptapurine ribosit, và vinblastine. Ngoài ra, ARN đối mã hoặc siARN mà chúng ức chế sự biểu hiện của protein bao gồm nhưng không bị giới hạn ở ATG5 (có liên quan đến sự tự tiêu), cũng có thể được sử dụng.

Sáng chế cũng bộc lộ được phẩm để điều trị bệnh tim mạch ở động vật có vú, chứa một lượng của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, este, tiền dược chất, solvat, chất hỗ biến, hydrat hoặc dẫn xuất được dụng của hợp chất này, hoặc dẫn xuất đánh dấu đồng vị của nó, và một lượng của một hoặc nhiều tác nhân điều trị sử dụng trong điều trị bệnh tim mạch.

Các chất minh họa để sử dụng trong các ứng dụng cho bệnh tim mạch là các chất chống huyết khối, ví dụ, prostacyclin và salixylat, các chất làm tan huyết khối, ví dụ, streptokinaza, urokinaza, chất hoạt hóa plasminogen mô (TPA) và phức hoạt hóa plasminogen-streptokinaza anisoyl hóa (APSAC), các chất chống kết tập tiểu cầu, ví dụ, axit axetyl-salixylic (ASA) và clopidogrel, các chất gây giãn mạch, ví dụ, các nitrat, thuốc chẹn kênh canxi, các chất chống tăng sinh, ví dụ, colchicine và tác nhân alkyl hóa, các tác nhân xen vào giữa, các yếu tố điều hòa sự sinh trưởng như interleukin, yếu tố tăng trưởng biến đổi-beta và các chất cùng loại yếu tố sinh trưởng nguồn gốc từ tiểu cầu, các kháng thể đơn dòng nhằm kháng lại các yếu tố sinh trưởng, chất chống viêm, cả có nhân steroid và không có nhân steroid, và các tác nhân khác mà chúng có thể điều chỉnh trương lực, chức năng mạch máu, xơ cứng động mạch, và đáp ứng chữa lành mạch máu hoặc chấn thương cơ quan sau can thiệp. Các kháng sinh cũng có thể được bao gồm trong các hỗn hợp hoặc các lớp phủ được bao gồm trong sáng chế. Ngoài ra, lớp phủ có thể được sử dụng để thực hiện sự phân phối điều trị trọng tâm vào thành mạch máu. Bằng cách kết hợp hoạt chất trong polyme có thể trương phồng, hoạt chất sẽ được giải phóng khi trương nở polyme.

Theo một số phương án, hợp chất mô tả trong bản mô tả này được phối chế hoặc được dùng kết hợp với chất bảo vệ mô lỏng hoặc rắn còn được biết là chất làm trơn. Ví dụ về chất bảo vệ mô bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, polysacarit, polyglycan,

seprafilm, interceed và axit hyaluronic.

Theo một số phương án, các thuốc mà được dùng kết hợp với hợp chất mô tả trong bản mô tả này bao gồm thuốc thích hợp bất kỳ được phân phối một cách hữu ích bằng cách xông, ví dụ, thuốc giảm đau, ví dụ, codeine, dihydromorphine, ergotamin, fentanyl hoặc morphine; chế phẩm chống đau thắt ngực, ví dụ, diltiazem; thuốc chống dị ứng, ví dụ, cromoglycate, ketotifen hoặc nedocromil; thuốc chống nhiễm trùng, ví dụ, cephalosporin, penicillin, streptomycin, sulphonamit, tetracycline hoặc pentamidin; kháng histamin, ví dụ, methapyrilene; thuốc chống viêm, ví dụ, beclomethasone, flunisolide, budesonide, tipredane, triamcinolone acetonide hoặc fluticasone; thuốc chống ho, ví dụ, noscapine; thuốc giãn phế quản, ví dụ, ephedrine, adrenaline, fenoterol, formoterol, isoprenaline, metaproterenol, phenylephrine, phenylpropanolamin, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, terbutalin, isoetharine, tulobuterol, orciprenaline hoặc (-)-4-amino-3,5-diclo- α -[[[6-[2-(2-pyridinyl)etoxy]hexyl]-amino]metyl]benzenmetanol; thuốc lợi tiểu, ví dụ, amiloride; nhóm kháng cholin, ví dụ, ipratropium, atropine hoặc oxitropium; các hocmon, ví dụ, cortisone, hydrocortisone hoặc prednisolone; nhóm xanthin ví dụ, aminophylline, cholin theophyllinate, lysine theophyllinate hoặc theophylline; và các protein và peptit trị liệu, ví dụ, insulin hoặc glucagon. Rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực rằng, trường hợp thích hợp, các thuốc được sử dụng ở dạng muối (ví dụ, ở dạng muối kim loại kiềm hoặc muối amin hoặc ở dạng muối cộng axit) hoặc ở dạng este (ví dụ, este alkyl thấp) hoặc ở dạng solvat (ví dụ, hydrat) để tối ưu hóa hoạt tính và/hoặc độ ổn định của thuốc.

Các tác nhân điều trị minh họa khác hữu dụng trong liệu pháp điều trị phối hợp bao gồm nhưng không bị giới hạn ở các tác nhân như được mô tả ở trên, liệu pháp xạ trị, chất đối kháng hocmon, các hocmon và yếu tố giải phóng hocmon này, thuốc giáp trạng và kháng giáp trạng, các estrogen và progestin, androgen, hocmon hướng thượng thận (adrenocorticotrophic hormone); steroid vỏ thượng thận (adrenocortical steroids) và các tác nhân tổng hợp tương tự của chúng; các tác nhân ức chế quá trình tổng hợp và hoạt động của hocmon vỏ thượng thận, insulin, tác nhân hạ đường huyết uống, và dược lý học của tụy nội tiết, các tác nhân tác động lên quá trình canxi hóa và quá trình chuyển xương: canxi, phosphat, hocmon cận giáp, vitamin D, canxitonin, vitamin như

vitamin tan trong nước, phức vitamin B, axit ascorbic, vitamin tan trong dầu, vitamin A, K, và E, các yếu tố sinh trưởng, các xytokin, chemokin, chất chủ vận và đối kháng thụ thể muscarin; tác nhân kháng men cholinesterase; các tác nhân tác động tại khớp thần kinh cơ và/hoặc hạch thần kinh tự chủ; catecholamin, các thuốc giống giao cảm, và các chất chủ vận hoặc đối kháng thụ thể adrenergic; và các chất chủ vận và đối kháng thụ thể 5-hydroxytryptamin (5-HT, serotonin).

Các tác nhân điều trị cũng có thể bao gồm các tác nhân dùng trong đau và viêm như histamin và chất đối kháng histamin, bradykinin và chất đối kháng bradykinin, 5-hydroxytryptamin (serotonin), các chất lỏng mà được sinh ra bằng quá trình chuyển dạng sinh học các sản phẩm của quá trình thủy phân chọn lọc của các phospholipid màng, eicosanoit, prostaglandin, thromboxan, leukotrien, aspirin, các chất chống viêm không steroid, các chất giảm đau chống sốt, các tác nhân ức chế quá trình tổng hợp prostaglandin và thromboxan, các tác nhân ức chế chọn lọc của men cyclooxygenaza có thể cảm ứng được, chất ức chế chọn lọc của men cyclooxygenaza-2 có thể cảm ứng được, nội tiết tố autacoit, các hormone cận tiết paracrine, somatostatin, gastrin, các xytokin trung gian cho các tương tác liên quan đến các đáp ứng miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào, các nội tiết tố autacoit dẫn xuất từ lipid, eicosanoit, các chất chủ vận β -adrenergic, ipratropium, glucocorticoid, methylxanthin, chất chặn kênh natri, chất chủ vận thụ thể opioit, chất chặn kênh canxi, chất ổn định màng và chất ức chế leukotrien.

Các tác nhân điều trị bổ sung dự định ở đây bao gồm tác nhân lợi tiểu, vasopressin, các tác nhân tác động lên sự bảo tồn nước, renin, angiotensin ở thận, các tác nhân hữu dụng trong điều trị thiếu máu cục bộ cơ tim, các tác nhân chống cao huyết áp, các chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin, chất đối kháng thụ thể β -adrenergic, các tác nhân để điều trị tăng cholesterol máu và các tác nhân để điều trị rối loạn lipid huyết.

Các tác nhân điều trị khác dự định bao gồm các thuốc được sử dụng để kiểm soát độ axit dạ dày, tác nhân để điều trị loét dạ dày, tác nhân để điều trị bệnh hồi lưu dạ dày thực quản, tác nhân điều hòa nhu động ruột, tác nhân chống nôn, tác nhân sử dụng trong hội chứng ruột kích thích, tác nhân sử dụng trong bệnh tiêu chảy, tác nhân sử dụng trong táo bón, tác nhân sử dụng trong bệnh ruột viêm, tác nhân sử dụng trong bệnh về mắt, tác

nhân sử dụng trong bệnh ở tủy. Các tác nhân điều trị sử dụng để điều trị các nhiễm trùng do động vật nguyên sinh, thuốc sử dụng để điều trị bệnh sốt rét, bệnh do amip, bệnh do giardia, bệnh do trichomonas, bệnh do trypanosoma, và/hoặc bệnh do leishmania, và/hoặc thuốc sử dụng trong hóa trị liệu bệnh giun sán. Các tác nhân điều trị khác bao gồm tác nhân kháng khuẩn, sulfonamid, quinolon trimethoprim-sulfametoxazol, và tác nhân dùng trong các nhiễm trùng đường tiết niệu, penicillin, cephalosporin và tác nhân khác, các kháng sinh β -lactam, tác nhân bao gồm aminoglycoside, chất ức chế tổng hợp protein, các thuốc dùng trong hóa trị liệu bệnh lao, bệnh do phức mycobacterium avium, và bệnh phong, tác nhân chống nấm, tác nhân kháng virus bao gồm các tác nhân không có bản chất retrovirus và tác nhân kháng retrovirus.

Ví dụ về các kháng sinh điều trị mà có thể được kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm nhưng không bị giới hạn ở các kháng thể kháng thụ thể tyrosin kinaza (cetuximab, panitumumab, tRAStuzumab), các kháng thể kháng CD20 (rituximab, tositumomab), và các kháng thể khác như alemtuzumab, bevacizumab, và gemtuzumab.

Ngoài ra, các tác nhân điều trị sử dụng trong điều chỉnh miễn dịch, như các chất điều chỉnh miễn dịch, chất ức chế miễn dịch, các dung thử nguyên, và chất kích thích miễn dịch được dự định dùng trong các phương pháp ở đây. Ngoài ra, các tác nhân điều trị tác động lên máu và các cơ quan tạo máu, các chất tạo máu, các yếu tố sinh trưởng, khoáng chất, và vitamin, chất chống đông, thuốc làm tan huyết khối, và kháng tiểu cầu.

Để điều trị ung thư biểu mô thận, có thể kết hợp hợp chất theo sáng chế với sorafenib và/hoặc avastin. Để điều trị rối loạn nội mạc tử cung, có thể kết hợp hợp chất theo sáng chế với doxorubicin, taxotere (taxol), và/hoặc cisplatin (carboplatin). Để điều trị ung thư buồng trứng, có thể kết hợp hợp chất theo sáng chế với cisplatin (carboplatin), taxotere, doxorubicin, topotecan, và/hoặc tamoxifen. Để điều trị ung thư vú, có thể kết hợp hợp chất theo sáng chế với taxotere (taxol), gemcitabine (capecitabine), tamoxifen, letrozole, tarceva, lapatinib, PD0325901, avastin, herceptin, OSI-906, và/hoặc OSI-930. Để điều trị ung thư phổi, có thể kết hợp hợp chất theo sáng chế với taxotere (taxol), gemcitabine, cisplatin, pemetrexed, Tarceva, PD0325901, và/hoặc avastin.

Các tác nhân điều trị khác có thể được kết hợp với hợp chất theo sáng chế được tìm thấy trong tài liệu của tác giả Goodman và Gilman's "The Pharmacological Basis of

Therapeutics” Tenth Edition edited by Hardman, Limbird và Gilman hoặc tài liệu the Physician’s Desk Reference, toàn bộ nội dung của hai tài liệu nêu trên được kết hợp tham khảo trong sáng chế này.

Các hợp chất mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với các tác nhân được bộc lộ ở đây hoặc các tác nhân thích hợp khác, tùy thuộc vào tình trạng được điều trị. Do đó, theo một số phương án, một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế sẽ được dùng đồng thời với các tác nhân khác như được mô tả ở trên. Khi được sử dụng trong liệu pháp điều trị phối hợp, các hợp chất mô tả trong bản mô tả này được dùng với tác nhân thứ hai một cách đồng thời hoặc riêng biệt. Việc dùng kết hợp này có thể bao gồm việc dùng đồng thời hai tác nhân trong cùng một dạng bào chế, việc dùng đồng thời trong các dạng bào chế riêng biệt, và dùng riêng biệt. Tức là, hợp chất mô tả trong bản mô tả này và tác nhân bất kỳ trong số các tác nhân mô tả ở trên có thể được phối chế cùng nhau trong cùng một dạng bào chế và được dùng đồng thời. Theo cách khác, hợp chất theo sáng chế và tác nhân bất kỳ trong số các tác nhân mô tả ở trên có thể được dùng đồng thời, trong đó cả hai tác nhân có mặt trong các chế phẩm riêng biệt. Theo cách khác, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ngay tiếp theo bằng tác nhân bất kỳ trong số các tác nhân mô tả ở trên, hoặc ngược lại. Theo một số phương án về phương thức dùng riêng biệt, hợp chất theo sáng chế và tác nhân bất kỳ trong số các tác nhân mô tả ở trên được dùng cách nhau vài phút hoặc cách nhau vài giờ hoặc cách nhau vài ngày.

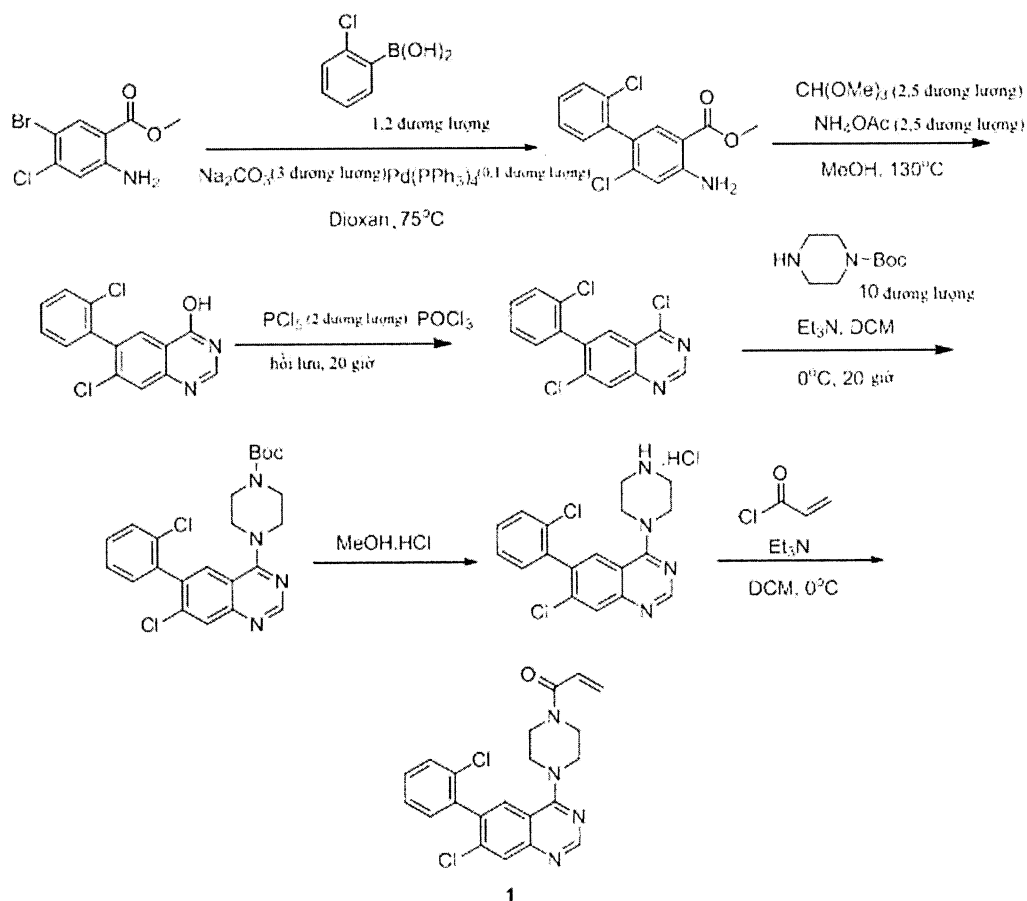
Các ví dụ và ví dụ điều chế đưa ra dưới đây minh họa thêm và minh họa hợp chất theo sáng chế và phương pháp điều chế các hợp chất này. Cần hiểu rằng, phạm vi bảo hộ của sáng chế không bị giới hạn theo bất kỳ cách nào bởi phạm vi của các ví dụ và ví dụ điều chế dưới đây. Trong phần ví dụ sau và trong toàn bộ bản mô tả và phần yêu cầu bảo hộ, các phân tử có một tâm không đối xứng duy nhất, trừ khi được thông báo rõ theo cách khác, tồn tại ở dạng hỗn hợp triệt quang. Các phân tử có hai hoặc nhiều hơn hai tâm không đối xứng, trừ khi được thông báo theo cách khác, tồn tại ở dạng hỗn hợp triệt quang của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân đối ảnh/chất đồng phân không đối quang đơn có thể thu được bằng phương pháp đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây được đưa ra nhằm mục đích minh họa. Các hợp chất có công thức (I) khác được điều chế theo các phương thức chung sau đây như được chỉ rõ trong bảng 1.

Ví dụ 1

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(7-clo-6-(2-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (1)



Hợp chất 1 được điều chế theo phương pháp A như mô tả dưới đây:

Metyl 2-amino-5-(2-clophenyl)-4-clobenzoat

Hỗn hợp của metyl 2-amino-5-bromo-4-clobenzoat (1,2g, 4,54mmol), axit 2-

clophenylboronic (0,85g, 5,44mmol), Na_2CO_3 (1,44g, 13,61mmol), và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,52g, 0,45mmol) trong 1,4-dioxan (30mL) và nước (6mL) được khuấy ở nhiệt độ 75°C trong điều kiện argon trong thời gian 16 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng (RT), và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (etyl axetat / petroleum = 8 : 1) để thu được sản phẩm mong muốn (1,22g, hiệu suất 91%) là chất rắn màu vàng.

7-clo-6-(2-clophenyl)quinazolin-4-ol

Hỗn hợp của metyl 2-amino-5-(2-clophenyl)-4-clobenzoat (342mg, 1,16mmol), $\text{CH}(\text{OMe})_3$ (306mg, 2,89mmol), và NH_4OAc (223mg, 2,89mmol) trong MeOH (1mL) trong một ống gắn kín được khuấy ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 4,5 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel rửa giải bằng DCM và MeOH (40 : 1) để tạo ra sản phẩm mong muốn (277mg, hiệu suất 82%) là chất rắn màu trắng. ESI-MS m/z : 289,2 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

4,7-Diclo-6-(2-clophenyl)quinazolin

Hỗn hợp của 7-clo-6-(2-clophenyl)quinazolin-4-ol (277mg, 0,95mmol), PCl_5 (397mg, 1,90mmol) và POCl_3 (16mL) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 20 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, và sau đó, cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (1,19g) là dầu màu sẫm, dầu này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

tert-Butyl-4-(7-clo-6-(2-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Bổ sung Hợp chất 4,7-diclo-6-(2-clophenyl)quinazolin thô thu được ở trên (1,19g) vào hỗn hợp của *tert*-butyl piperazin-1-cacboxylat (5g, 26,9mmol) và Et_3N (7,76g, 76,8mmol) trong DCM (200mL) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước (500mL) và nước muối (100mL), và sau đó, diclometan (DCM) (200mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp được lọc qua giấy lọc. Lốp hữu cơ được tách ra, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel rửa giải bằng DCM và MeOH (30 : 1) để tạo ra sản phẩm mong muốn (184mg,

hiệu suất 42%, 2 bước) là dầu màu vàng nhạt. ESI-MS m/z : 459,3 $[M + H]^+$.

1-(4-(7-clo-6-(2-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

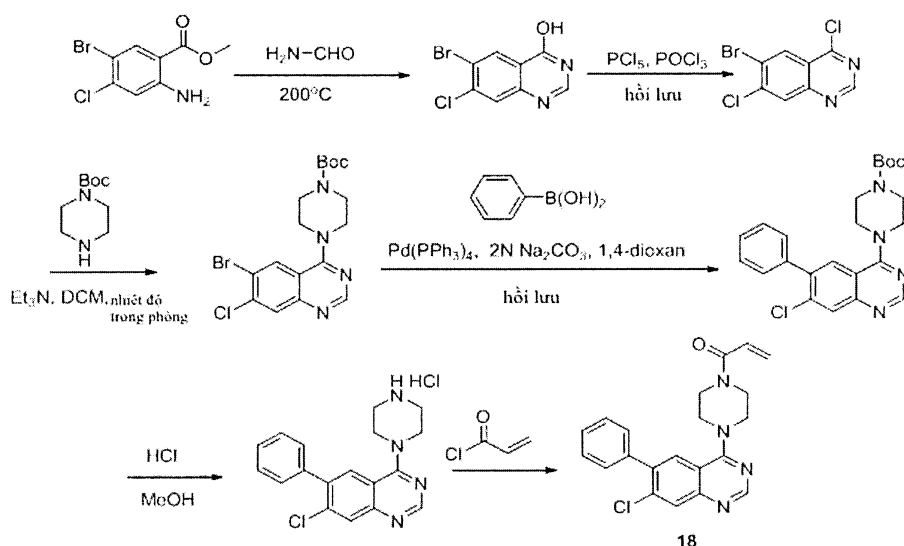
Hỗn hợp của tertbutyl-4-(7-clo-6-(2-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (184mg, 0,40mmol) và HCl trong MeOH (20mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (176mg) là chất rắn màu vàng, chất rắn này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

1-(4-(7-clo-6-(2-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (1)

Hợp chất 1-(4-(7-clo-6-(2-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on thô thu được ở trên (176mg) được hòa tan trong Et₃N (450mg, 4,45mmol) và DCM (30mL) và được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, acryloyl clorua (44mg, 0,49mmol) trong DCM (50mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Làm ấm hỗn hợp tạo ra lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, và sau đó, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel rửa giải bằng DCM và MeOH (30 : 1) để tạo ra sản phẩm mong muốn (82mg, hiệu suất 50%, 2 bước) là chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8,75 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,62-7,49 (m, 4H), 6,81 (dd, $J = 10,4, 16,4$ Hz, 1H), 6,15 (dd, $J = 16,4, 2,4$ Hz, 1H), 5,71 (dd, $J = 10,4, 2,0$ Hz, 1H), 3,87-3,72 (m, 8H). ESI-MS m/z : 413,2 $[M + H]^+$.

Ví dụ 2

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(7-clo-6-phenylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (18)



Hợp chất 18 được điều chế theo phương pháp B như mô tả dưới đây:

6-Bromo-7-cloquinazolin-4-ol

Hỗn hợp của methyl 2-amino-5-bromo-4-clobenzoat (1g, 3,95mmol) và NH_2CHO (20mL) được khuấy ở nhiệt độ 200°C trong thời gian 3 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và làm dừng bằng nước. Chất kết tủa rắn được tập hợp bằng cách lọc và được làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn (669mg, hiệu suất 66%) là chất rắn màu nâu.

6-Bromo-4,7-dicloquinazolin

Hỗn hợp của 6-bromo-7-cloquinazolin-4-ol (669mg, 2,59mmol), PCl_5 (1,6g, 7,78mmol) và POCl_3 (15mL) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 16 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và sau đó, cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu màu sẫm, dầu này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

tert-Butyl 4-(6-bromo-7-cloquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Bổ sung hợp chất 6-bromo-4,7-dicloquinazolin thô thu được ở trên vào hỗn hợp của *tert*-butyl piperazin-1-cacboxylat (4,82g, 25,9mmol) và Et_3N (2,62g, 25,9mmol) trong DCM (70mL). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và sau đó, làm dừng bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa. Chiết hỗn hợp bằng

DCM, rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel rửa giải bằng etyl axetat và ete dầu mỏ (4: 1) để tạo ra sản phẩm mong muốn (631mg, hiệu suất 57%, 2 bước) là chất rắn màu vàng. ESI-MS m/z : 429,3 [M + H]⁺.

tert-Butyl 4-(7-clo-6-phenylquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

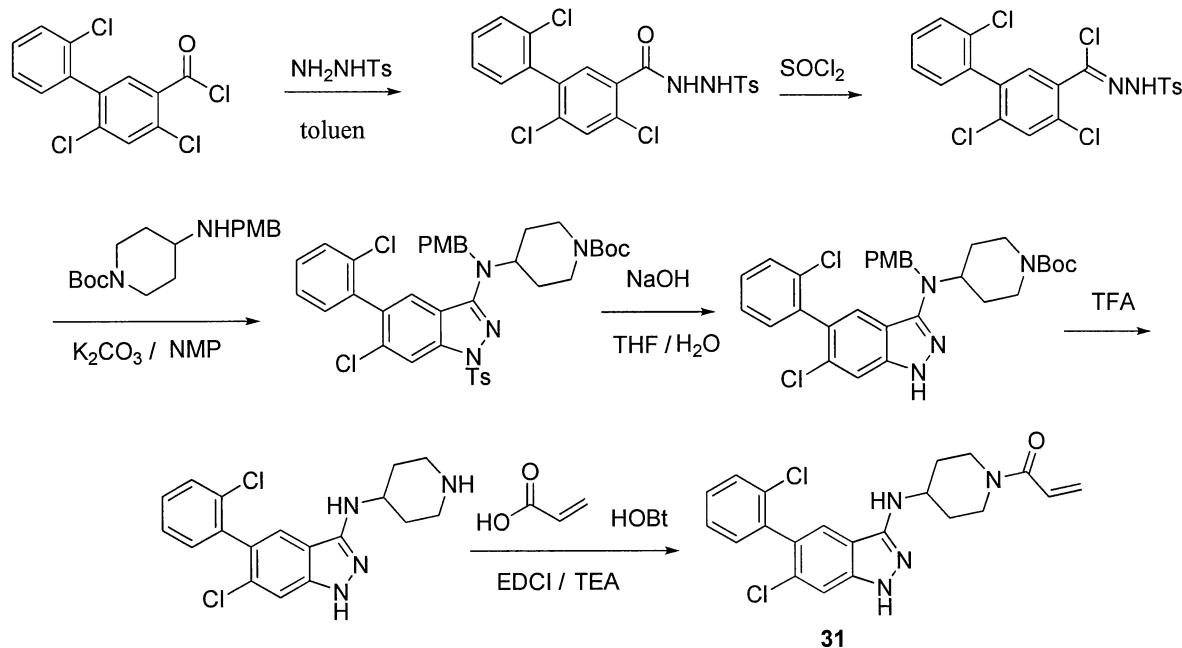
Hỗn hợp của *tert*-butyl 4-(6-bromo-7-cloquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (200mg, 0,47mmol), axit phenylboronic (115mg, 0,94mmol), Na₂CO₃ dung dịch (2,0M, 0,71mL, 1,41mmol), Pd(PPh₃)₄ (109g, 0,094mmol) trong 1,4-dioxan (10mL) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong điều kiện argon trong thời gian 16 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng etyl axetat, và sau đó, rửa bằng H₂O và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel rửa giải bằng etyl axetat và ete dầu mỏ (1 : 4) để tạo ra sản phẩm mong muốn (120mg, hiệu suất 60%) là dầu màu vàng. ESI-MS m/z : 425,4 [M + H]⁺.

1-(4-(7-clo-6-phenylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Hợp chất nêu ở phần đề mục được điều chế từ hợp chất *tert*-butyl 4-(7-clo-6-phenylquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat trong 2 bước theo phương thức mô tả trong Ví dụ 1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,74 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 5H), 6,58 (dd, J = 16,8, 10,4 Hz, 1H), 6,36 (dd, J = 16,4, 1,6 Hz, 1H), 5,77 (dd, J = 10,4, 2,0 Hz, 1H), 3,92-3,81 (m, 8H). ESI-MS m/z : 379,3 [M + H]⁺.

Ví dụ 3

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(6-clo-5-(2-clophenyl)-1H-indazol-3-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (31)



Hợp chất 31 được điều chế theo phương pháp C như mô tả dưới đây:

4-Metyl-N'-(2',4,6-triclobiphenylcacbonyl)benzensulfonohydrazit

Bổ sung NH_2NHTs (3,8g, 20,3mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 2',4,6-triclobiphenyl-3-cacbonyl clorua (5,5g) trong toluen ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 75°C qua đêm. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được tập hợp bằng cách lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (6g, hiệu suất 75%) là chất rắn màu trắng.

2',4,6-Triclo-N'-tosylbiphenyl-3-carbohydrazonoyl clorua

Dung dịch chứa hợp chất 4-metyl-N'-(2',4,6-triclobiphenylcacbonyl)-benzensulfonohydrazit (2,3g, 4,5mmol) trong SOCl_2 (5,8g, 45mmol) được khuấy ở nhiệt độ 75°C trong thời gian 4 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, và sau đó, bổ sung ete dầu mỏ vào hỗn hợp. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Chất kết tủa được tập hợp bằng cách lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (1,6g, hiệu suất 67%) là chất rắn màu trắng.

tert-Butyl 4-((6-clo-5-(2-clophenyl)-1-tosyl-1H-indazol-3-yl)(4-metoxibenzyl)-amino)piperidin-1-cacboxylat

Bổ sung tert-butyl 4-(4-metoxibenzylamino)piperidin-1-cacboxylat (1,1g,

3,4mmol), được tiếp theo bằng K_2CO_3 (1,4g, 10,2mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 2',4,6-triclo-N'-tosylbiphenyl-3-carbohydrazonoyl clorua (1,6g, 3,4mmol) trong 100mL NMP ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C qua đêm. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, và phân chia thành nước và etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (1 - 20% etyl axetat / ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn (550mg, hiệu suất 23%) là chất rắn màu trắng.

tert-Butyl 4-((6-clo-5-(2-clophenyl)-1H-indazol-3-yl)(4-metoxybenzyl)amino) piperidin-1-cacboxylat

Bổ sung NaOH (75mg, 1,87mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất tert-butyl 4-((6-clo-5-(2-clophenyl)-1-tosyl-1H-indazol-3-yl)(4-metoxybenzyl)amino) piperidin-1-cacboxylat (550mg, 0,75mmol) trong THF (20mL) và nước (5mL) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và phân chia thành nước và etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (1 - 10% etyl axetat / ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn (100mg, hiệu suất 23%) là chất rắn màu trắng. ESI-MS m/z : 581,5 $[M + H]^+$.

6-clo-5-(2-clophenyl)-N-(piperidin-4-yl)-1H-indazol-3-amin

Dung dịch chứa hợp chất tert-butyl 4-((6-clo-5-(2-clophenyl)-1H-indazol-3-yl)(4-metoxybenzyl)amino) piperidin-1-cacboxylat (100mg, 0,17mmol) trong 5mL TFA được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và sau đó, phân chia thành dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (62mg) là chất rắn màu vàng. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

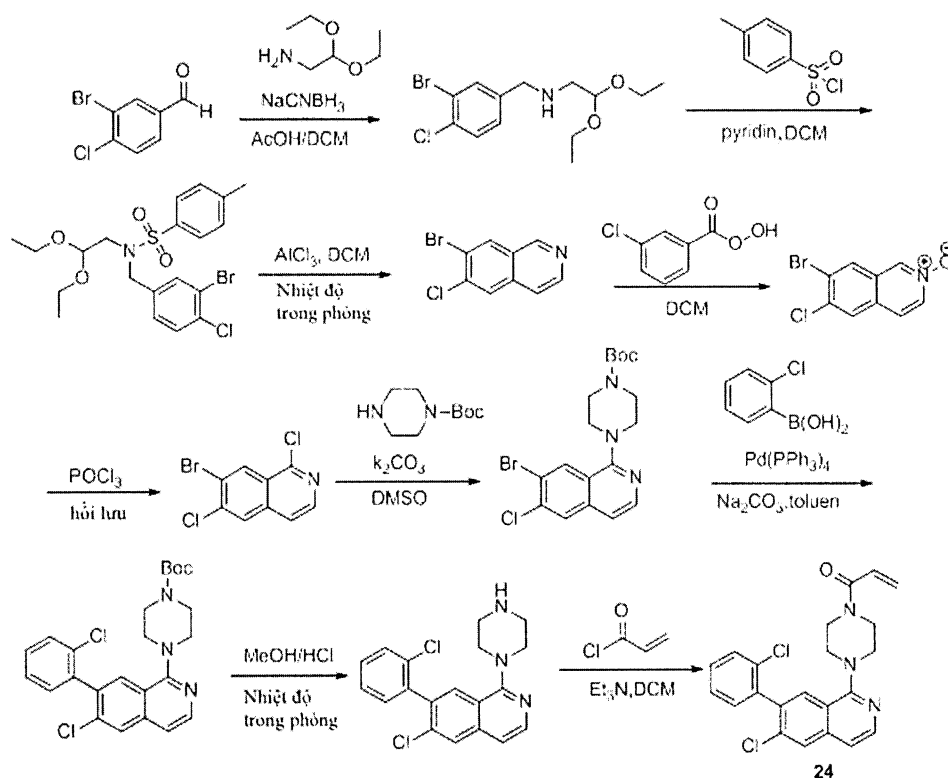
1-(4-(6-clo-5-(2-clophenyl)-1H-indazol-3-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Bổ sung lần lượt hợp chất 6-clo-5-(2-clophenyl)-N-(piperidin-4-yl)-1H-indazol-

3-amin (62mg, 0,17mmol), HOBT (30mg, 0,22mmol), EDCI (42mg, 0,22mmol), và TEA (52mg, 0,51mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất axit acrylic (12,4mg, 0,17mmol) trong 5mL DMF ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được phân chia thành nước muối và etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn (2mg, hiệu suất 3%) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,67 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56-7,58 (m, 1H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,36-7,39 (m, 1H), 6,80-6,87 (m, 1H), 6,07 (dd, $J = 2,5,16,7$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,65 (dd, $J = 2,4, 10,4$ Hz, 1H), 4,23(d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 3,98(d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,76-3,80 (m, 1H), 3,26 (t, $J = 13,0$ Hz, 1H), 2,97 (t, $J = 10,2$ Hz, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,38 (m, 2H). ESI-MS m/z : 415,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 4

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(6-clo-7-(2-clophenyl)isoquinolin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (24)



Hợp chất 24 được điều chế theo phương pháp D như mô tả dưới đây:

N-(3-Bromo-4-clobenzyl)-2,2-dietoxyetanamin

Bổ sung 0,5mL AcOH vào dung dịch chứa hợp chất 3-bromo-4-clobenzaldehyt (10,0g, 45mmol) và 2,2-dietoxyetanamin (6,68g, 50mmol) trong 200mL DCM ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung NaCNBH₃ (8,1g, 135mmol) theo các phần vào hỗn hợp này, và sau đó, khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được phân chia thành nước và DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (80 mL x 2) và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (11g, hiệu suất 72%) ở dạng dầu. Sản phẩm thô tạo ra được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

N-(3-Bromo-4-clobenzyl)-2,2-dietoxy-N-tosyletanamin

Bổ sung pyridin (10mL) vào dung dịch chứa hợp chất N-(3-bromo -4-clobenzyl)-2,2-dietoxyetanamin (11g, 33mmol) trong 100mL DCM, và hỗn hợp tạo ra được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (6,8g, 36mmol) trong 50mL DCM vào hỗn hợp này. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và tiếp tục khuấy cho tới khi hoàn thành sự chuyển đổi. Hỗn hợp phản ứng được rửa hai lần bằng dung dịch nước HCl (2M), dung dịch natri bicarbonat và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (5-20% etyl axetat / ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn (12,5g, hiệu suất 78%). ESI-MS *m/z*: 490,2 [M+H]⁺.

7-Bromo-6-cloisoquinolin

AlCl₃ (14,9g) được tạo huyền phù trong DCM ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch chứa hợp chất N-(3-bromo-4-clobenzyl)-2,2-dietoxy-N-tosyletanamin (11,0g, 22,5mmol) trong 75mL DCM được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp tạo ra được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được rót vào trong nước đá, và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (10-40% etyl axetat / ete dầu

mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn (5g, hiệu suất 92,5%) là chất rắn màu trắng. ESI-MS m/z : 242 $[M+H]^+$.

7-Bromo-6-cloisoquinolin2-oxit

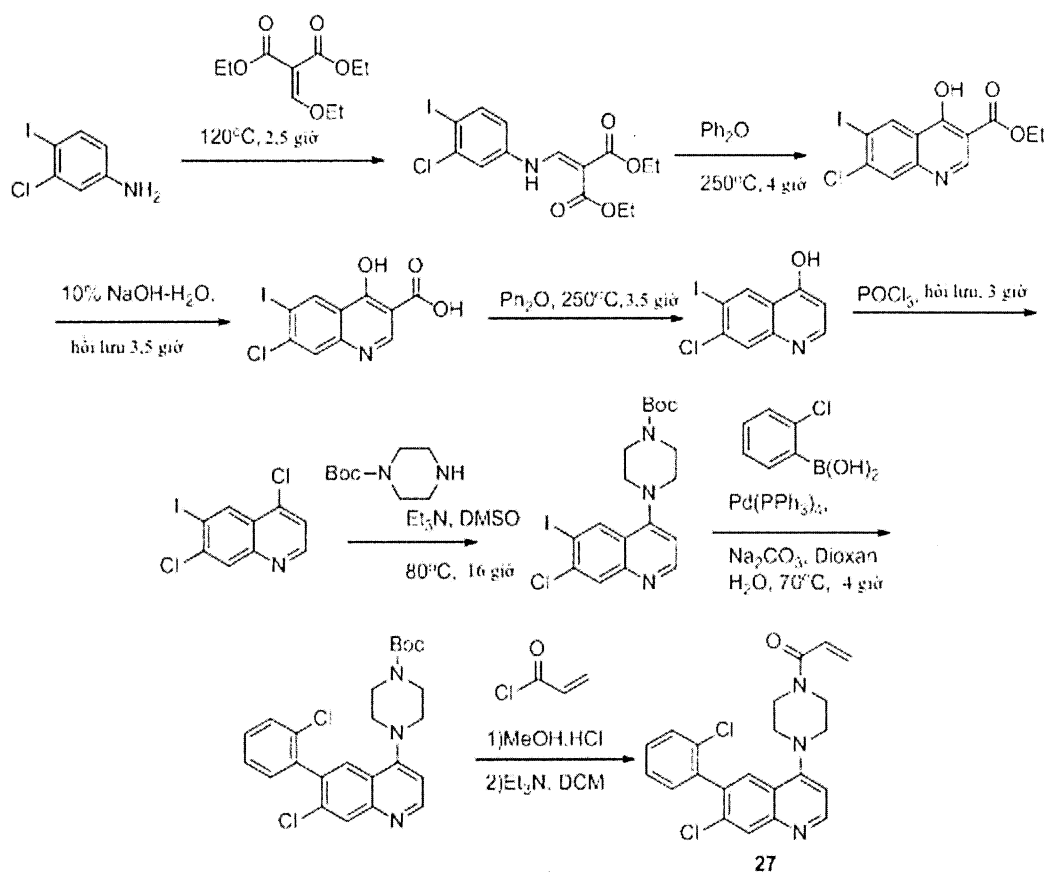
Bổ sung axit m-cloperbenzoic (70%, 5,88g, 34,2mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 7-bromo-6-cloisoquinolin (5,5g, 22,8mmol) trong 100mL DCM ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất kết tủa được lọc ra và được rửa bằng DCM. Phần dịch lọc được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat. Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (4,6g, hiệu suất 79%). Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. ESI-MS m/z : 258,2 $[M+H]^+$.

1-(4-(6-clo-7-(2-clophenyl)isoquinolin-1-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Hợp chất nêu ở phần đề mục được điều chế từ hợp chất 7-Bromo-6-cloisoquinolin2-oxit trong 5 bước theo phương thức mô tả trong Ví dụ 1. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,22-8,21 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,65-7,47 (m, 5 H), 6,87 (dd, J = 16,9, 10,5 Hz, 1H), 6,16 (dd, J = 16,7, 1,7 Hz, 1H), 5,72 (dd, J = 10,3, 2,1 Hz, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,37 (m, 4H). ESI-MS m/z : 412,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 5

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(7-clo-6-(2-clophenyl)quinolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (27)



Hợp chất 27 được điều chế theo phương pháp E như mô tả dưới đây:

Diethyl 2-((3-clo-4-iodophenylamino)metylen)malonat

3-clo-4-iodoanilin (3,0g, 11,8mmol) và diethyl 2-(etoxymetylen)malonat (12,78g, 59,2mmol) được trộn kết hợp trong bình thót cổ đơn thể tích 100mL, và hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt tới nhiệt độ 120°C và được khuấy trong thời gian 2,5 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (10-20% etyl axetat / ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn (3,93g) là chất rắn màu trắng. ESI-MS m/z : 422,1 $[M - H]^-$.

ethyl 7-clo-4-hydroxy-6-iodoquinolin-3-cacboxylat

(E)-diethyl 2-(((3-clo-4-iodophenyl)imino)metyl) malonat (2,0g, 4,73mmol) được tạo huyền phù trong 30mL Ph₂O. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 250°C trong thời gian 4 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và sau đó, 100mL ete dầu mỏ được

bổ sung vào hỗn hợp. Chất rắn màu trắng được tập hợp bằng cách lọc và được rửa bằng ete dầu mỏ (100mL) để thu được sản phẩm mong muốn (1,20g) là chất rắn màu trắng.

Axit 7-clo-4-hydroxy-6-iodoquinolin-3-carboxylic

Etyl 7-clo-4-hydroxy-6-iodoquinolin-3-carboxylat (1,2g, 3,18mmol) được tạo huyền phù trong dung dịch nước NaOH 10% (50mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 3,5 giờ. Chất rắn màu trắng được hòa tan từ từ trong dung dịch NaOH. Sau khi hỗn hợp chuyển sang pha không màu, tiếp tục gia nhiệt trong thời gian 1 giờ nữa. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, và chất rắn màu trắng được tách ra. Hỗn hợp được axit hóa bằng HCl đậm đặc để hiệu chỉnh độ pH tới 2. Chất kết tủa màu trắng được tập hợp bằng cách lọc và được rửa bằng ete dầu mỏ để thu được sản phẩm mong muốn (1,13g) là chất rắn màu trắng.

7-clo-6-iodoquinolin-4-ol

Axit 7-clo-4-hydroxy-6-iodoquinolin-3-carboxylic (1,134g, 3,25mmol) được tạo huyền phù trong 40mL Ph₂O. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 250°C trong thời gian 3,5 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và 100mL ete dầu mỏ được bổ sung vào hỗn hợp. Chất rắn được tập hợp bằng cách lọc, và được rửa bằng ete dầu mỏ để thu được sản phẩm mong muốn (0,92g) là chất rắn màu trắng.

4,7-Diclo-6-iodoquinolin

7-clo-6-iodoquinolin-4-ol (591mg, 1,94mmol) được hòa tan trong 40mL POCl₃ và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Phần còn lại được rót vào trong dung dịch chứa hợp chất Et₃N (2,93g, 29,03mmol, 15 đương lượng) trong 40mL DCM ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được phân chia thành etyl axetat và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (40% etyl axetat / ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn (895mg) ở dạng chất rắn. ESI-MS *m/z*: 323,9 [M + H]⁺.

tert-Butyl 4-(7-clo-6-iodoquinolin-4-yl)piperazin-1-carboxylat

4,7-Diclo-6-iodoquinolin (200mg, 0,62mmol) được trộn kết hợp với tert-butyl piperazin-1-carboxylat (172mg, 0,93mmol) và Et₃N (250mg, 2,47mmol) trong 15mL

DMSO. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong điều kiện argon trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong 250mL nước và 50mL nước muối, và sau đó, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (20-30% etyl axetat / ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn (132mg). ESI-MS *m/z*: 374,2 [M + H]⁺.

tert-Butyl 4-(7-clo-6-(2-clophenyl)quinolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

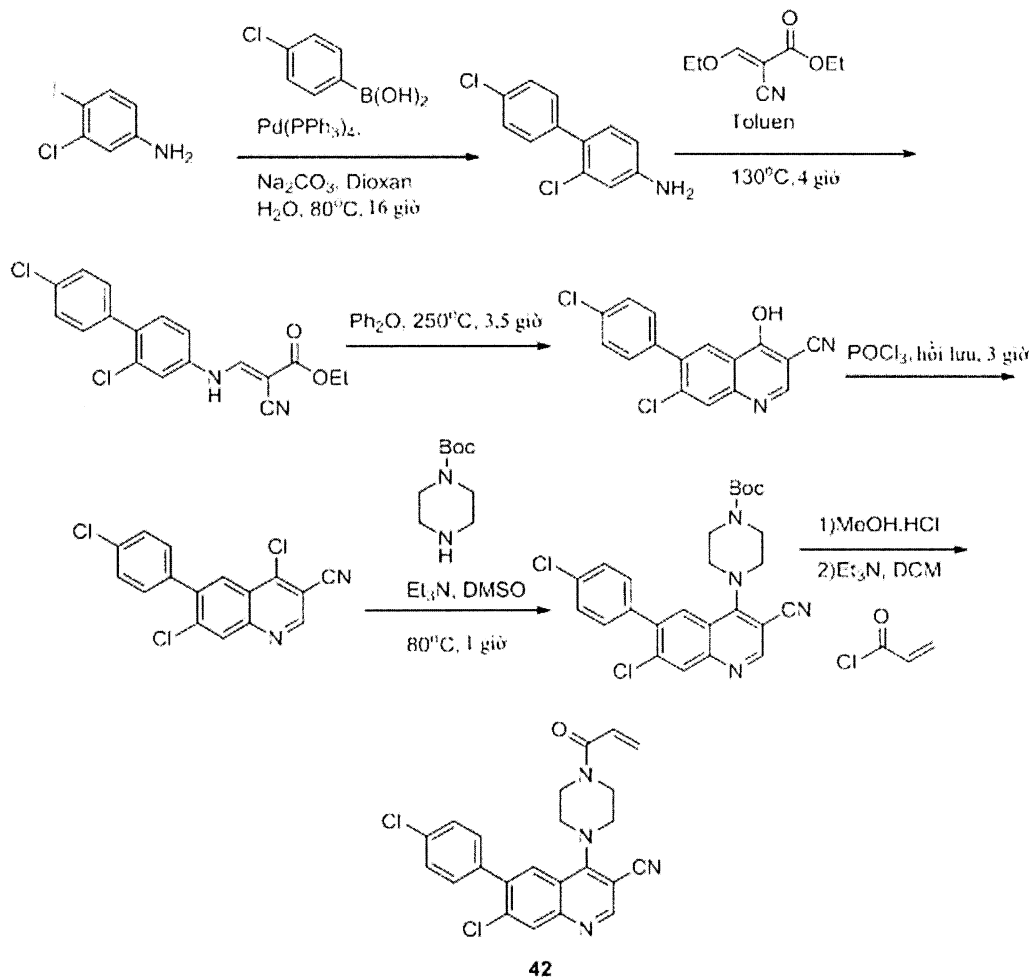
tert-Butyl 4-(7-clo-6-iodoquinolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (130mg, 0,28mmol) được trộn kết hợp với axit (2-clophenyl)boronic (109mg, 0,33mmol), Pd(PPh₃)₄ (32mg, 0,028mmol) và Na₂CO₃ (88mg, 0,83mmol) trong 1,4-dioxan (20mL) và nước (4mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong điều kiện argon trong thời gian 4 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (30-40% etyl axetat / ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn (100mg). ESI-MS *m/z*: 458,3 [M + H]⁺.

1-(4-(7-clo-6-(2-clophenyl)quinolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

tert-butyl 4-(7-clo-6-(2-clophenyl)quinolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (100mg, 0,22mmol) được hòa tan trong dung dịch MeOH 20%-HCl (20mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để tạo ra muối dạng rắn màu vàng (124mg). Muối màu vàng (124mg, 0,32mmol) được hòa tan trong 30mL DCM với sự có mặt của Et₃N (191mg, 1,89mmol). Hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và sau đó, dung dịch chứa hợp chất acryloyl clorua (32mg, 0,35mmol) trong DCM (2mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp được cô trong chân không và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (50-100% etyl axetat / ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn (35mg). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,78-8-79 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,65-7,51 (m, 4H), 7,10-7,09 (m, 1H), 6,87 (dd, *J* = 16,4, 10,4 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,71 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,81 (br s, 4H), 3,22 (br s, 4H). ESI-MS *m/z*: 412,2 [M + H]⁺.

Ví dụ 6

Tổng hợp hợp chất 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-clo-6-(4-clophenyl)quinolin-3-cacbonitril (42)



Hợp chất 42 được điều chế theo phương pháp G như mô tả dưới đây:

3-clo-4-(4-clophenyl)benzenamin

Hỗn hợp của 3-clo-4-iodobenzenamin (500mg, 1,97mmol), axit 4-clophenylboronic (324mg, 2,07mmol), Na_2CO_3 (627mg, 5,92mmol) và $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (228mg, 0,20mmol) trong 1,4-dioxan (21mL) và H_2O (4mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong điều kiện argon trong thời gian 16 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (etyl axetat / ete dầu mỏ = 5/1) để thu được sản phẩm mong

muôn (424mg, hiệu suất 91%) là chất rắn màu vàng.

(E)-etyl 3-(3-clo-4-(4-clophenyl)-phenylamino)-2-xyanoacrylat

Hỗn hợp của 3-clo-4-(4-clophenyl)benzenamin (250mg, 1,05mmol) và (E)-etyl 2-xyano-3-etoxyacrylat (186mg, 1,10mmol) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ và sau đó, ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 4 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Phần còn lại được nghiền với etyl axetat để thu được sản phẩm mong muốn (219mg, hiệu suất 55%) là chất rắn màu trắng. ESI-MS m/z : 359,1 $[M-H]^-$.

7-clo-6-(4-clophenyl)-4-hydroxyquinolin-3-cacbonitril

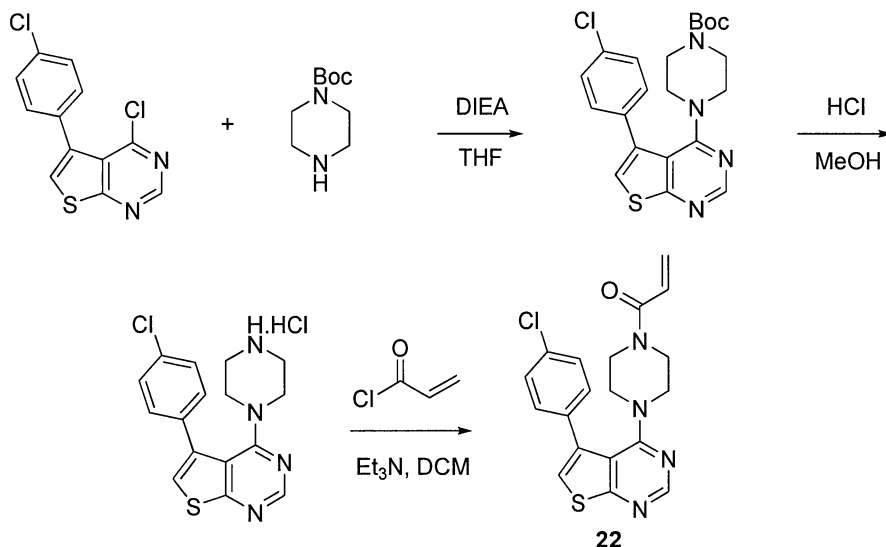
Hỗn hợp của (E)-etyl-3-(3-clo-4-(4-clophenyl)-phenylamino)-2-xyanoacrylat (219mg, 0,608mmol) trong Ph₂O (8mL) được khuấy ở nhiệt độ 253°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và được rót vào trong ete dầu mỏ (20mL). Chất kết tủa được tập hợp bằng cách lọc và được rửa bằng ete dầu mỏ (50mL x 2) để tạo ra sản phẩm mong muốn (65mg, hiệu suất 34%) là chất rắn màu nâu.

4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-7-clo-6-(4-clophenyl)quinolin-3-cacbonitril

Hợp chất nêu ở phần đề mục được điều chế từ 7-clo-6-(4-clophenyl)quinolin-4-ol trong 4 bước theo phương thức mô tả trong Ví dụ 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8,84 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,66-7,59 (m, 4H), 6,88 (dd, $J = 16,8, 10,4$ Hz, 1H), 6,17 (dd, $J = 16,8, 2,0$ Hz, 1H), 5,74 (dd, $J = 10,4, 2,0$ Hz, 1H), 3,83-3,74 (m, 8H). ESI-MS m/z : 437,2 $[M + H]^+$.

Ví dụ 7

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(5-(4-clophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (22)



Hợp chất 22 được điều chế theo phương pháp H như mô tả dưới đây:

tert-Butyl 4-(5-(4-clophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Dung dịch chứa hợp chất 4-clo-5-(4-clophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin (180mg, 0,64mmol), tert-butyl piperazin-1-cacboxylat (119mg, 0,64mmol) và diisopropyl amin trong THF (6mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được phân chia thành DCM và nước. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn, sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

5-(4-clophenyl)-4-(piperazin-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin hydroclorua

Bổ sung dung dịch chứa hợp chất HCl trong 1,4-dioxan (4M, 1,0mL) vào huyền phù chứa tert-butyl 4-(5-(4-clophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat thu được từ bước ở trên trong 1,4-dioxan (10mL) và MeOH (5mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và phần còn lại được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

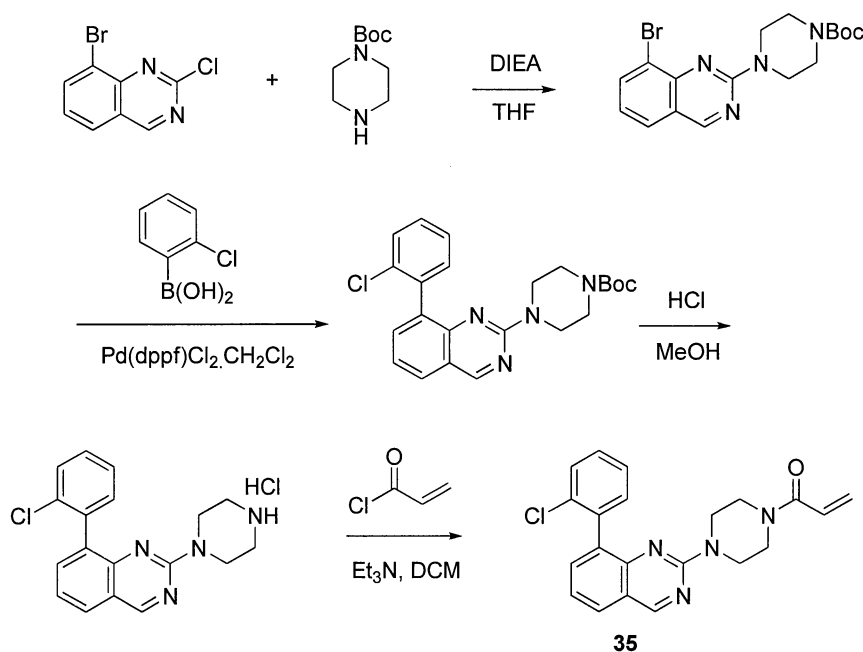
1-(4-(5-(4-clophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Bổ sung Et_3N (0,2mL), tiếp theo bằng acryloyl clorua vào dung dịch chứa hợp chất 5-(4-clophenyl)-4-(piperazin-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin hydroclorua thu được ở trên trong DCM (10mL) ở nhiệt độ 0°C . Làm ấm hỗn hợp tạo ra lên đến nhiệt độ trong

phòng và khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được phân chia thành DCM và nước. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng hệ Isolera One (hộp cột silic oxit, 0-60% etyl axetat / hexan) để thu được sản phẩm mong muốn (27,5mg). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 8,64 (s, 1H), 7,35-7,48 (m, 4H), 7,30 (s, 1H), 6,42-6,60 (m, 1H), 6,26 (d, $J = 24$ Hz, 1H), 5,69 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,10-3,35 (m, 8 H). ESI-MS m/z : 385,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 8

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(8-(2-clophenyl)quinazolin-2-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (35)



Hợp chất 35 được điều chế theo phương pháp I như mô tả dưới đây:

tert-Butyl 4-(8-bromoquinazolin-2-yl)piperazin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở phần đề mục được điều chế từ 8-bromo-2-cloquinazolin theo phương thức mô tả trong bước 1 trong Ví dụ 7.

tert-Butyl 4-(8-(2-clophenyl)quinazolin-2-yl)piperazin-1-carboxylat

Hỗn hợp của tert-Butyl 4-(8-bromoquinazolin-2-yl)piperazin-1-carboxylat

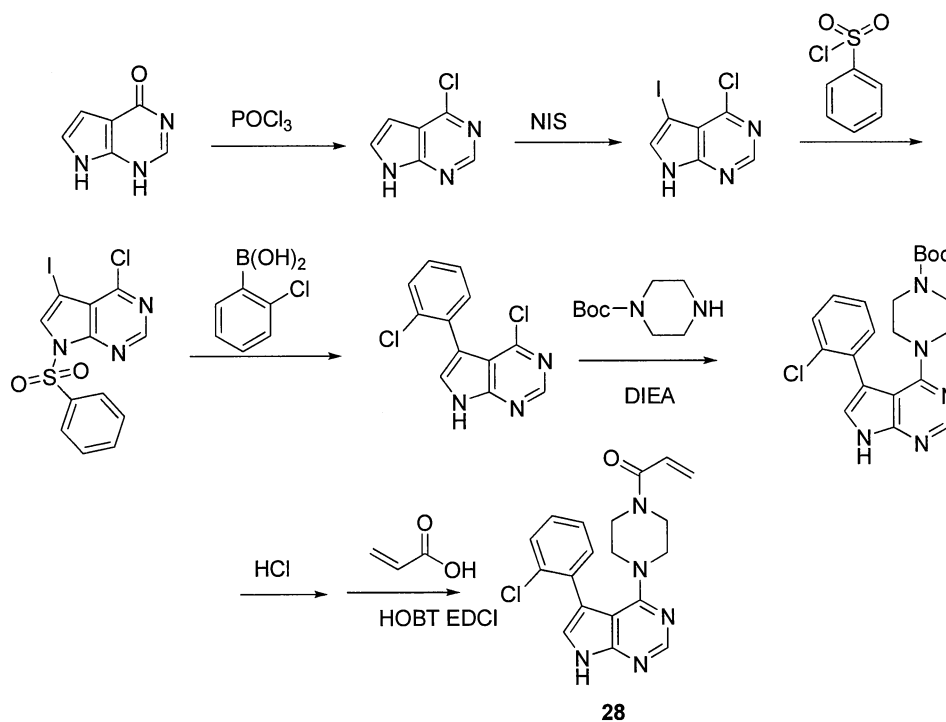
(250mg, 0,64mmol), axit 2-clophenylbronic (110mg, 1,1mmol) và $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50mg) trong hỗn hợp của 1,4-dioxan (6mL) và dung dịch NaHCO_3 bão hòa (3mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, và phân chia thành nước và etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng hệ Isolera One (hộp cột silic oxit, 0-60% etyl axetat /hexan) để thu được sản phẩm mong muốn.

1-(4-(8-(2-clophenyl)quinazolin-2-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Hợp chất nêu ở phần đề mục được điều chế từ hợp chất tert-butyl 4-(8-(2-clophenyl)quinazolin-2-yl)piperazin-1-cacboxylat theo phương thức mô tả trong bước 2 và 3 trong Ví dụ 7. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9,07 (s, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 6,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,46-7,56 (m, 1H), 7,39-7,42 (m, 4H), 6,58 (dd, $J = 16,8, 10,8$ Hz, 1H), 6,32 (dd, $J = 16,8, 2,0$ Hz, 1H), 5,71 (dd, $J = 10,6, 1,9$ Hz, 1H), 3,8-3,9 (br., 4H), 3,68-3,78 (br., 2H), 3,55-3,62 (br., 2H). ESI-MS m/z : 379,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 9

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(5-(2-clophenyl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (28)



Hợp chất 28 được điều chế theo phương pháp J như mô tả dưới đây:

4-clo-7H-pyrolo[2,3]pyrimidin

Hỗn hợp của 1H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4(7H)-on (2,5g, 18,6mmol) trong 46mL POCl₃ được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 5 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và sau đó, cô trong chân không để loại bỏ lượng dư của POCl₃. Nước đá được bổ sung vào phần còn lại và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Lớp nước được chiết bằng diethyl ete. Làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO₄, lọc và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (1,5g, hiệu suất 54%) là chất rắn màu trắng nhạt.

4-clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3]pyrimidin

4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (1,8g, 11,9mmol) và *N*-iodosuxinamit (3g, 13,1mmol) được trộn kết hợp trong một bình thót cổ đáy tròn. Bình thót cổ được làm khô trong điều kiện chân không cao trong thời gian 5 giờ và sau đó, được nạp đầy lại bằng khí argon. Bổ sung DMF khô (100mL) vào hỗn hợp này, và hỗn hợp tạo ra được khuấy trong bóng tối trong thời gian 20 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng metanol và cô trong chân không. Phần còn lại được pha loãng bằng 150mL DCM và được rửa bằng nước (200mL), dung dịch nước natri sulfit bão hòa (200mL), và nước muối (100mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO₄, lọc, và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (50% etyl axetat / hexan) để thu được sản phẩm mong muốn (3,1g, hiệu suất 95%) là chất rắn màu trắng. ESI-MS *m/z*: 279,5 [M + H]⁺.

4-clo-5-iodo-7benzensulfonyl-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bổ sung NaH (60%, 52mg, 1,3mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 4-clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3]pyrimidin (280mg, 1mmol) trong DMF (5mL) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Benzensulfonyl clorua (194mg, 1,1mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được phân chia thành etyl axetat và nước. Làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO₄, lọc, và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel để thu được sản phẩm mong muốn (300mg, hiệu suất 71,6%).

4-clo-5-(2-clophenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bổ sung $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (60mg) và Na_2CO_3 (227mg, 2,14mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 4-clo-5-iodo-7benzensulfonyl-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (300mg, 0,71mmol) và axit 2-clophenylboronic (167mg, 1,07mmol) trong 1,4-dioxan (15mL) và nước (3mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel để thu được sản phẩm mong muốn (120mg, hiệu suất 63%). ESI-MS m/z : 262,2 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

tert-butyl-4-(5-(2-clophenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

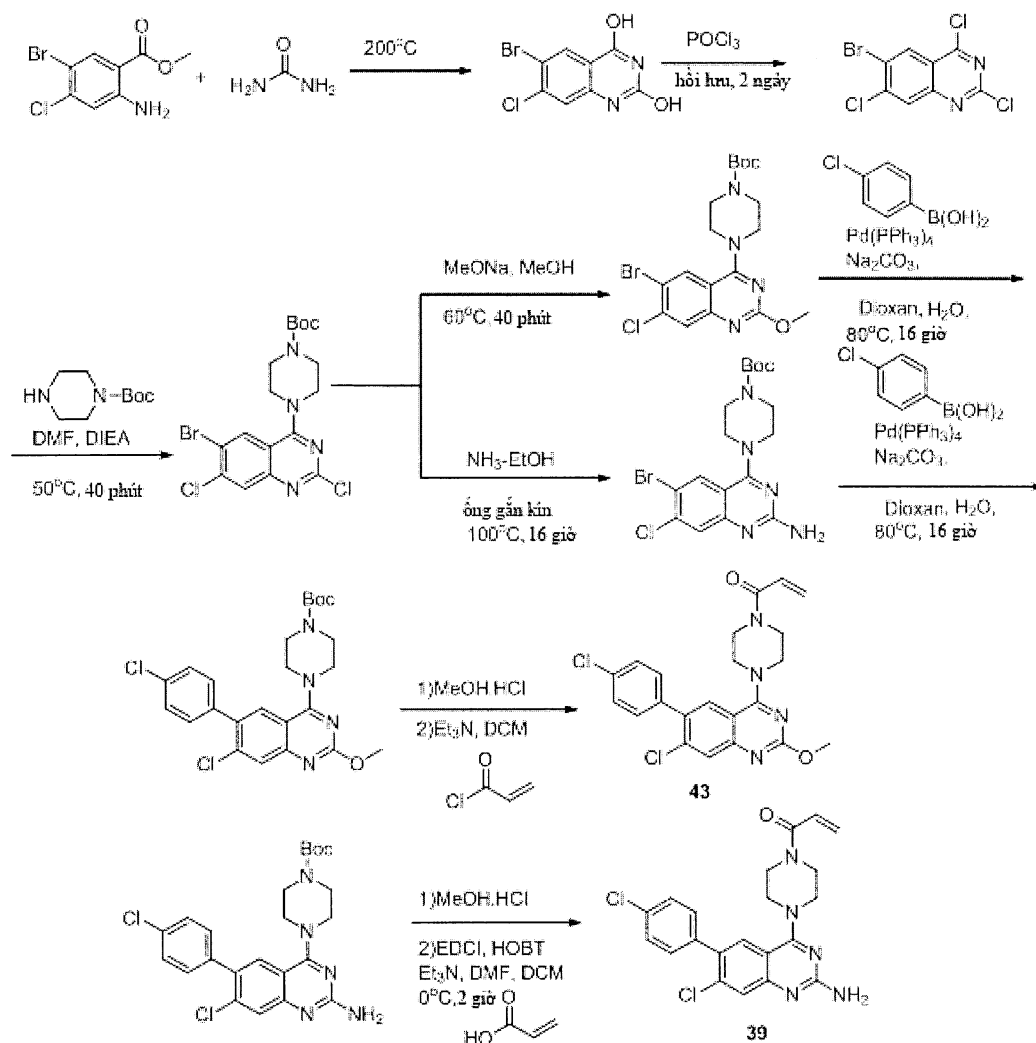
Bổ sung DIEA (293mg, 2,27mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 4-clo-5-(2-clophenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (120mg, 0,45mmol) và tert-butyl piperazin-1-cacboxylat (254mg, 1,36mmol) trong 1,4-dioxan (15mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel để thu được sản phẩm mong muốn (120mg, hiệu suất 64%).

1-(4-(5-(2-clophenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Hợp chất nêu ở phần đề mục được điều chế từ hợp chất tert-butyl-4-(5-(2-clophenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat trong 2 bước theo phương thức mô tả trong Ví dụ 1. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,5 (s, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,3 (s, 2H), 6,5 (m, 1H), 6,3 (m, 1H), 5,7 (m, 1H), 3,4 (m, 8H). ESI-MS m/z : 368,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 10

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(2-amino-7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (39) và 1-(4-(7-clo-6-(4-clophenyl)-2-metoxiquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (43)



Các hợp chất 39 và 43 được điều chế theo phương pháp F như mô tả dưới đây:

6-Bromo-7-cloquinazolin-2,4-diol

Hỗn hợp của metyl 2-amino-5-bromo-4-clobenzoat (3,0g, 11,34mmol) và ure (1,36g, 22,68mmol, 2 đương lượng) được khuấy ở nhiệt độ 200°C trong thời gian 3 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, nghiền với etyl axetat và làm khô để thu được sản phẩm mong muốn (2,39g) là chất rắn màu nâu.

6-Bromo-2,4,7-tricloquinazolin

Hỗn hợp của 6-bromo-7-cloquinazolin-2,4-diol (1,1g, 6,79mmol) trong 30mL POCl_3 được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 ngày. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không để loại bỏ POCl_3 . Phần còn lại được rót

vào trong dung dịch chứa hợp chất Et_3N (13,7g, 20 đương lượng) trong 30mL DCM ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp được phân chia thành etyl axetat và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (5-10% etyl axetat / ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn (474mg) là chất rắn màu vàng.

tert-Butyl-4-(6-bromo-2,7-dicloquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Bổ sung DIEA (94mg, 0,72mmol), tiếp theo bằng 6-bromo-2,4,7-tricloquinazolin (206mg, 0,66mmol) vào dung dịch chứa hợp chất tert-butyl piperazin-1-cacboxylat (123mg, 0,66mmol) trong DMF (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 40 phút. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và phân chia thành nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (5% etyl axetat / ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn (222mg) là chất rắn màu vàng. ESI-MS m/z : 463,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

tert-Butyl 4-(6-bromo-7-clo-2-metoxiquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Bổ sung tert-butyl-4-(6-bromo-2,7-dicloquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (110mg, 0,238mmol) vào dung dịch chứa hợp chất NaOMe (26mg, 0,476mmol) trong MeOH (20mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong điều kiện argon trong thời gian 40 phút. Hỗn hợp được làm dừng bằng nước (1,0mL) và sau đó, cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (10-20% etyl axetat / ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn (55mg) là chất rắn màu vàng. ESI-MS m/z : 459,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

tert-Butyl-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)-2-metoxiquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Hỗn hợp của tert-butyl 4-(6-bromo-7-clo-2-metoxiquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (85mg, 0,19mmol), axit (4-clophenyl)boronic (35mg, 0,22mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (22mg, 0,019mmol), Na_2CO_3 (60mg, 0,56mmol) trong dioxan (20mL) và nước (2mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong điều kiện argon trong thời gian 16 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (10-20% etyl axetat / ete dầu mỏ), tiếp

theo bằng phương pháp Prep-TLC để thu được sản phẩm mong muốn (100mg) là chất rắn màu trắng. ESI-MS m/z : 489,4 $[M + H]^+$.

1-(4-(7-clo-6-(4-clophenyl)-2-metoxiquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Hợp chất tert-Butyl-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)-2-metoxiquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (100mg, 0,20mmol) được hòa tan trong 20mL dung dịch HCl metanol 20%. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó, cô trong chân không để tạo ra muối rắn màu vàng (90mg).

Chất rắn màu vàng nêu trên (90mg, 0,21mmol) được hòa tan trong 30mL DCM với Et₃N (129mg, 1,27mmol). Hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và sau đó, được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất acryloyl clorua (23mg, 0,25mmol) trong DCM (2mL). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp được rót vào trong H₂O (100mL), dung dịch NaHCO₃ bão hòa (50mL) và nước muối (50mL), và sau đó, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp Prep-TLC, tiếp theo bằng phương pháp Prep-HPLC để thu được sản phẩm mong muốn (8mg) là chất rắn màu trắng. ESI-MS m/z : 443,2 $[M + H]^+$.

tert-Butyl-4-(2-amino-6-bromo-7-cloquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Hỗn hợp của tert-butyl 4-(6-bromo-2,7-dicloquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat trong NH₃-EtOH bão hòa (4mL) trong một ống gắn kín được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (20-30% etyl axetat / ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn (70mg) là chất rắn màu trắng.

tert-Butyl-4-(2-amino-7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Hỗn hợp của tert-butyl-4-(2-amino-6-bromo-7-cloquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (70mg, 0,16mmol), axit (4-clophenyl)boronic (29mg, 0,19mmol), Pd(PPh₃)₄ (18mg, 0,019mmol), và Na₂CO₃ (50mg, 0,48mmol) trong dioxan (20mL) và nước (2mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong điều kiện argon trong thời gian 16 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và sau đó, cô trong chân không. Phần còn lại được

tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (10-20% etyl axetat / ete dầu mỏ) được tiếp theo bằng Prep-TLC để thu được sản phẩm mong muốn (70mg) là chất rắn màu đỏ. ESI-MS m/z : 474,5[M + H]⁺.

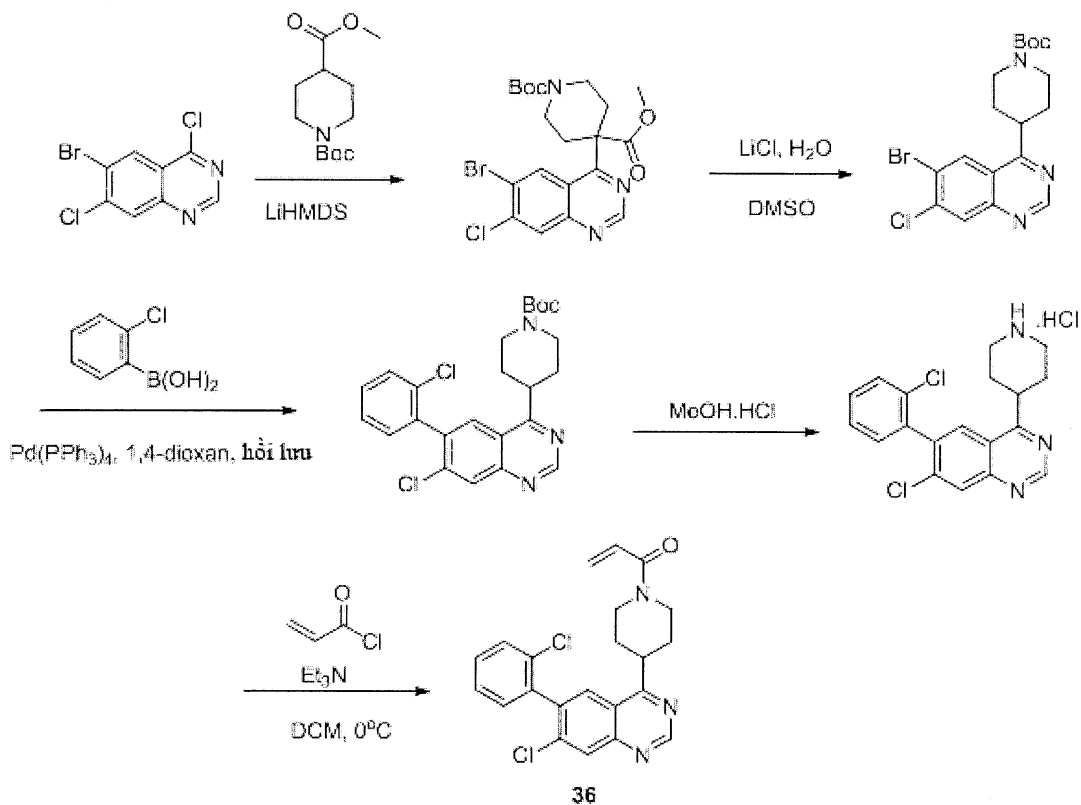
1-(4-(2-Amino-7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

tert-Butyl-4-(2-amino-7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (70mg, 0,15mmol) được hòa tan trong dung dịch HCl metanol 20% (20mL) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được cô để thu được sản phẩm mong muốn (70mg) là muối dạng rắn màu vàng.

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất Et₃N (120mg, 1,2mmol) trong DCM (2mL) vào hỗn hợp của chất rắn màu vàng thu được (70mg, 0,21mmol), axit acrylic (18mg, 0,25mmol), EDCI (73mg, 0,381mmol) và HOBT(52mg, 0,381mmol) trong 10mL DMF ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước (100mL), dung dịch NaHCO₃ bão hòa (50mL) và nước muối (50mL), và sau đó, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn (5mg) là chất rắn màu xám. ESI-MS m/z : 428,3 [M + H]⁺.

Ví dụ 11

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(7-clo-6-(2-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (36)



Hợp chất 36 được điều chế theo phương pháp K như mô tả dưới đây:

1-tert-Butyl 4-metyl 4-(6-bromo-7-cloquinazolin-4-yl)piperidin-1,4- dicacboxylat

Bổ sung LiHMDS (15mL, 15mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất tert-butyl metyl piperidin-1,4-dicacboxylat (3,3g, 13,5mmol) trong THF khan (30mL) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường nitơ, và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung dung dịch chứa hợp chất 6-bromo-4,7-dicloquinazolin (748mg, 2,7mmol) trong THF (5mL) vào hỗn hợp này, và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp được làm dừng bằng nước đá và phân chia thành nước và etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (1-10% etyl axetat / ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn (580mg, hiệu suất 37%) là chất rắn màu trắng.

tert-Butyl 4-(6-bromo-7-cloquinazolin-4-yl)piperidin-1-cacboxylat

Bổ sung LiCl (103mg, 2,4mmol) và nước (65mg, 3,6mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 1-tert-butyl 4-metyl 4-(6-bromo-7-cloquinazolin-4-yl)piperidin-1,4-dicacboxylat (483mg, 1,2mmol) trong DMSO (10mL), và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 16 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và phân chia thành nước và etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (1-20% etyl axetat/ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn (170mg, hiệu suất 33%) là chất rắn màu trắng.

tert-Butyl 4-(7-clo-6-(2-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperidin-1-cacboxylat

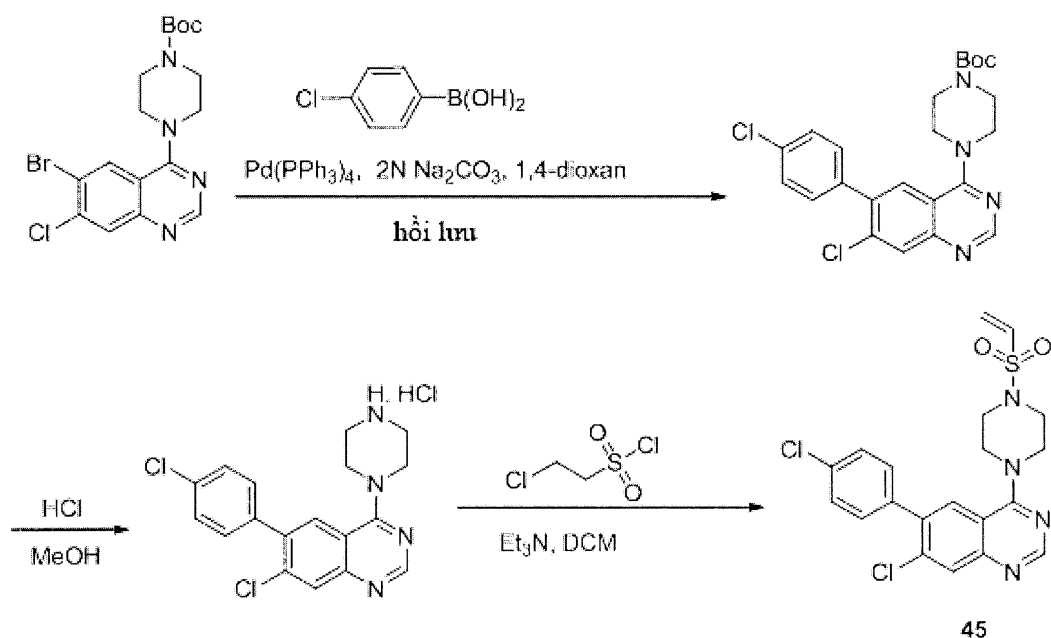
Hỗn hợp của tert-butyl 4-(6-bromo-7-cloquinazolin-4-yl)piperidin-1-cacboxylat (230mg, 0,59mmol), axit 2-clophenylboronic (138mg, 0,88mmol), Pd(PPh₃)₄ (69mg, 0,06mmol) và Na₂CO₃ (188mg, 106mmol) trong 1,4-dioxan (10mL) trong điều kiện argon được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, và phân chia thành nước và etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (1-20% etyl axetat/ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn (160mg, hiệu suất 65%) là chất rắn màu trắng.

1-(4-(7-clo-6-(2-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (45)

Hợp chất nêu ở phần đề mục được điều chế từ hợp chất tert-butyl 4-(7-clo-6-(2-clophenyl) quinazolin-4-yl)piperidin-1-cacboxylat theo phương thức mô tả trong bước 5 và 6 trong Ví dụ 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,28 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,53-7,68 (m, 2H), 6,82-6,88 (m, 1H), 6,10 (dd, *J* = 2,5, 16,8 Hz, 1H), 5,68 (dd, *J* = 2,3, 10,3 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,09-4,16 (m, 2H), 3,32 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 2,89 (t, *J* = 12,1 Hz, 1H), 1,72-1,93 (m, 4H). ESI-MS *m/z*: 410,35 [M-H]⁻.

Ví dụ 12

Tổng hợp hợp chất 7-clo-6-(4-clophenyl)-4-(4-(vinylsulfonyl)piperazin-1-yl)quinazolin (45)



Hợp chất 45 được điều chế theo các phương thức chung của phương pháp A như mô tả dưới đây:

tert-Butyl 4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Hợp chất nêu ở phần đề mục được điều chế từ hợp chất tert-butyl 4-(6-bromo-7-cloquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat và axit 4-clophenylboronic theo phương thức mô tả trong bước 4 trong Ví dụ 2.

tert-Butyl4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Dung dịch chứa hợp chất tert-butyl4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (500mg, 1,09mmol) trong HCl/MeOH (10mL, 28,6mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô.

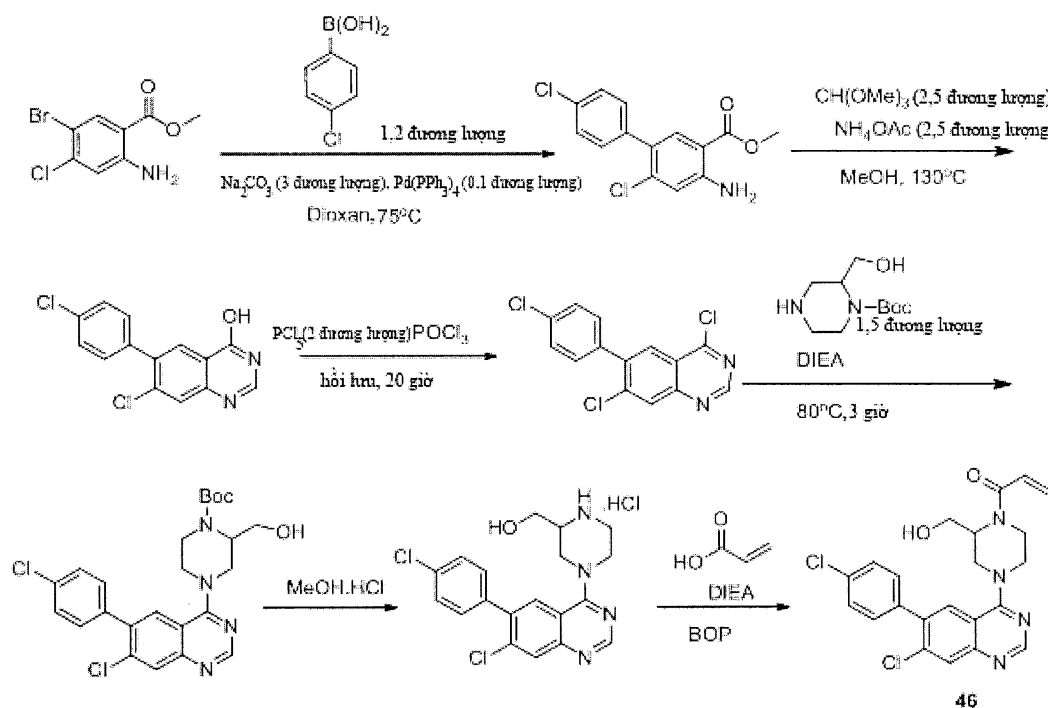
7-clo-6-(4-clophenyl)-4-(4-(vinylsulfonyl)piperazin-1-yl)quinazolin

Sản phẩm thô thu được ở trên được hòa tan bằng DCM (15mL) và được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Bổ sung 2-cloetansulfonyl clorua (213,2mg, 1,31mmol) và Et₃N (1,5mL, 10,9mmol) vào hỗn hợp này, và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp được làm dừng bằng nước đá và phân chia thành nước và

ethyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn (3mg, hiệu suất 0,6%). $^1\text{H-NMR}$ (400 M Hz, CDCl_3) δ : 8,78 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,46 (dd, $J = 10, 16,8$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 6,11 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,91 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,35 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H). ESI-MS m/z : 449,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 13

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)-2-(hydroxymetyl)-piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (46)



Hợp chất 46 được điều chế theo các phương thức chung của phương pháp A như mô tả dưới đây:

4,7-Diclo-6-(4-clophenyl)quinazolin

Hợp chất nêu ở phần đề mục được điều chế từ hợp chất 2-amino-5-bromo-4-clobenzoat theo phương thức mô tả trong bước 1, 2 và 3 trong ví dụ 1.

tert-Butyl 4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)-2-(hydroxymetyl)piperazin-1-cacboxylat

Bổ sung hợp chất 4,7-diclo-6-(4-clophenyl)quinazolin thô thu được ở trên (200mg, 0,464mmol) vào hỗn hợp của tert-butyl 2-(hydroxymetyl)piperazin-1-cacboxylat (210mg, 0,968mmol) và DIEA (418mg, 3,24mmol) trong 1,4-dioxan (20mL) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó, cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (DCM/MeOH = 30 :1) để thu được sản phẩm mong muốn (110mg, hiệu suất 35%) là dầu màu vàng nhạt. ESI-MS m/z : 498,9 $[M+H]^+$.

(4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)metanol hydroclorua

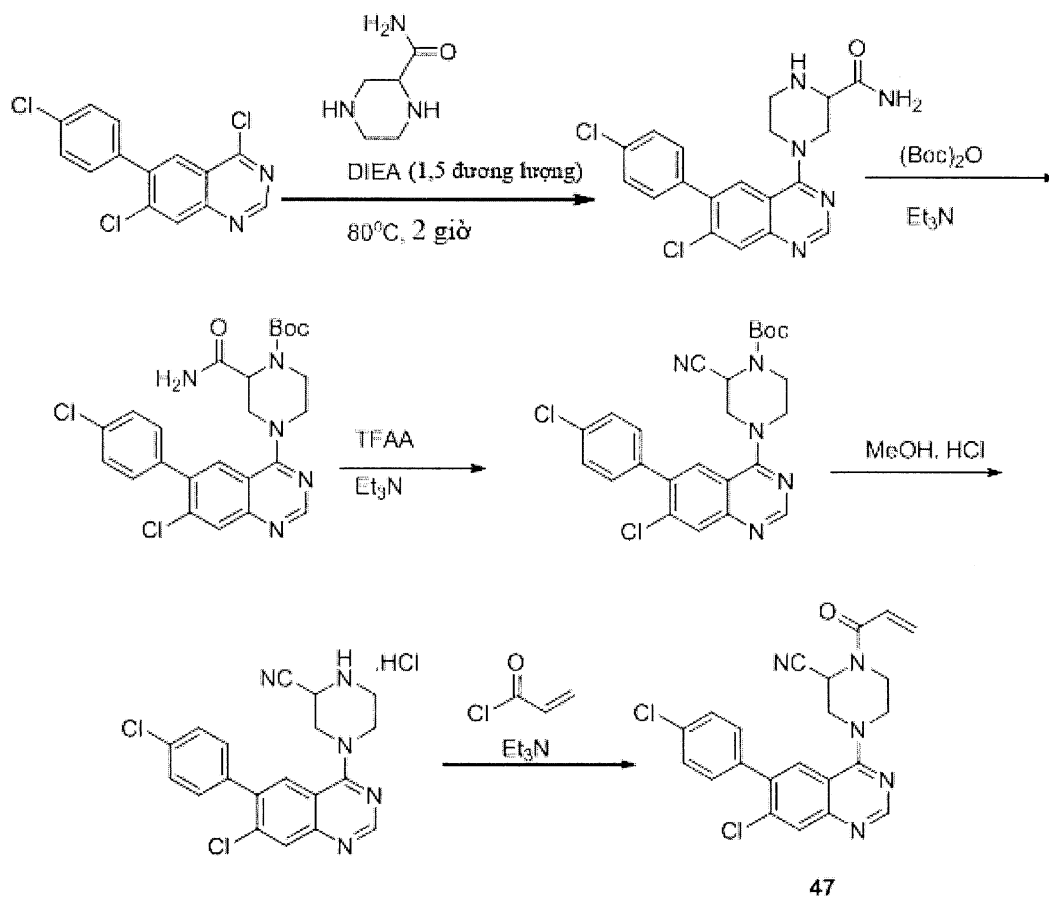
Hỗn hợp của 4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)-2-(hydroxymetyl)piperazin-1-cacboxylat (110mg, 0,225mmol) và HCl trong MeOH (10mL, 28,6mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô (106mg) là chất rắn màu vàng, chất rắn này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

1-(4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)-2-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Bổ sung axit acrylic (19mg, 0,27mmol), BOP (149mg, 0,338mmol) và DIEA (203mg, 1,58mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất dạng rắn màu vàng thu được ở trên (106mg, 0,225mmol) trong DMF (5mL) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp được rót vào trong dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (50mL), và sau đó, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (DCM/MeOH = 20:1) để thu được sản phẩm mong muốn (20mg, hiệu suất 20%, 2 bước) là chất rắn. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8,7 (s, 1H), 8,2 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,5 (m, 4H), 6,8 (dd, J = 10,4, 16,4 Hz, 1H), 6,1 (d, J = 17 Hz, 1H), 5,7 (dd, J = 2,4, 10,4 Hz, 1H), 5,0 (m, 1H), 4,3 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 3,6 (m, 3H), 2,5 (s, 2H). ESI-MS m/z : 443,30 $[M+H]^+$.

Ví dụ 14

Tổng hợp hợp chất 1-acryloyl-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-cacbonitril (47)



Hợp chất 47 được điều chế theo các phương thức chung của phương pháp A như mô tả dưới đây:

4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-cacboxamit

Bổ sung hợp chất 4,7-diclo-6-(4-clophenyl)quinazolin thô (310mg, 1mmol) vào hỗn hợp của piperazin-2-cacboxamit (249mg, 1,5mmol) và DIEA (645mg, 5mmol) trong 1,4-dioxan (20mL) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó, cô trong chân không. Phần còn lại được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. ESI-MS m/z : 402,3 $[M+H]^+$.

tert-Butyl 2-cacbamoyl-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Bổ sung Et₃N (152mg, 1,5mmol) và di-tert-butyl dicacbonat (262mg, 1,2mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm thô 4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-cacboxamit thu được ở trên trong DCM (20mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (DCM/MeOH = 30:1) để thu được sản phẩm mong muốn (60mg, hiệu suất 12%) là chất rắn. ESI-MS *m/z*: 502,4 [M+H]⁺.

tert-Butyl 4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)-2-xyanopiperazin-1-cacboxylat

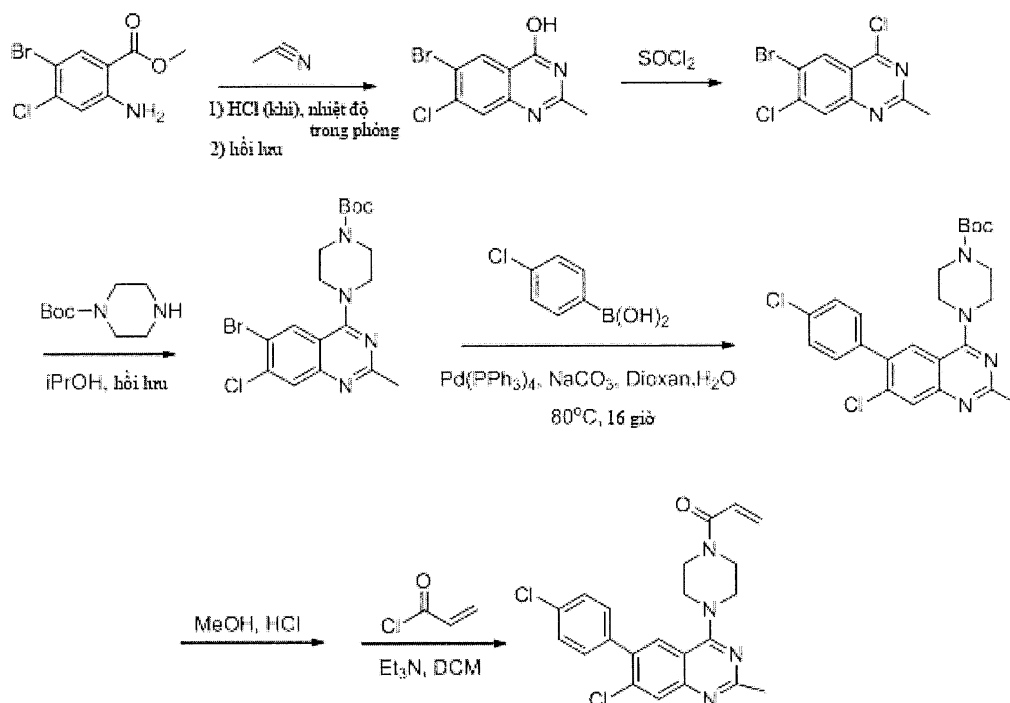
Bổ sung TFAC (50mg, 0,24mmol) vào dung dịch chứa hợp chất tert-butyl 2-cacbamoyl-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (60mg, 0,12mmol) và Et₃N (48mg, 0,48mmol) trong DCM (20mL) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, và sau đó, được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (DCM/MeOH = 50:1) để thu được sản phẩm mong muốn (50mg, hiệu suất 86%) là chất rắn. ESI-MS *m/z*: 484,4 [M+H]⁺.

1-Acryloyl-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-cacbonitril

Hợp chất nêu ở phần đề mục được điều chế từ hợp chất tert-butyl 4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)-2-xyanopiperazin-1-cacboxylat theo phương thức mô tả trong bước 5 và 6 trong Ví dụ 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,7 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,0 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,5 (m, 4H), 6,8 (dd, *J* = 10,4, 16,8 Hz, 1H), 6,3 (dd, *J* = 1,6, 16,8 Hz, 1H), 5,8 (dd, *J* = 1,6, 10,4 Hz, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,3 (m, 3H), 3,6 (m, 2H), 3,4 (s, 1H). ESI-MS *m/z*: 438,25 [M+H]⁺.

Ví dụ 15

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(7-clo-6-(4-clophenyl)-2-metylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (50)



Hợp chất 50 được điều chế theo các phương thức chung của phương pháp M như mô tả dưới đây:

6-Bromo-7-clo-2-metylquinazolin-4-ol

Bổ sung hydro clorua khô liên tục trong thời gian 20 phút vào dung dịch chứa hợp chất methyl 2-amino-5-bromo-4-clobenzoat (1,0g, 3,781mmol) trong MeCN (35mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào trong dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Chất rắn màu trắng được lọc, và phần dịch lọc được chiết bằng etyl axetat. Bánh lọc và lớp hữu cơ được kết hợp và được làm khô bằng Na₂SO₄, cô trong chân không để thu được sản phẩm thô (1,62g) là chất rắn màu trắng. ESI-MS m/z : 273,3 [M + H]⁺.

6-Bromo-4,7-diclo-2-metylquinazolin

Hỗn hợp của 6-bromo-7-clo-2-metylquinazolin-4-ol (500mg, 1,828mmol) trong 30mL SOCl_2 được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 16 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silic oxit (5-10% etyl axetat/ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn (180mg, hiệu suất 34%) là chất rắn màu vàng.

tert-Butyl 4-(6-bromo-7-clo-2-metylquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

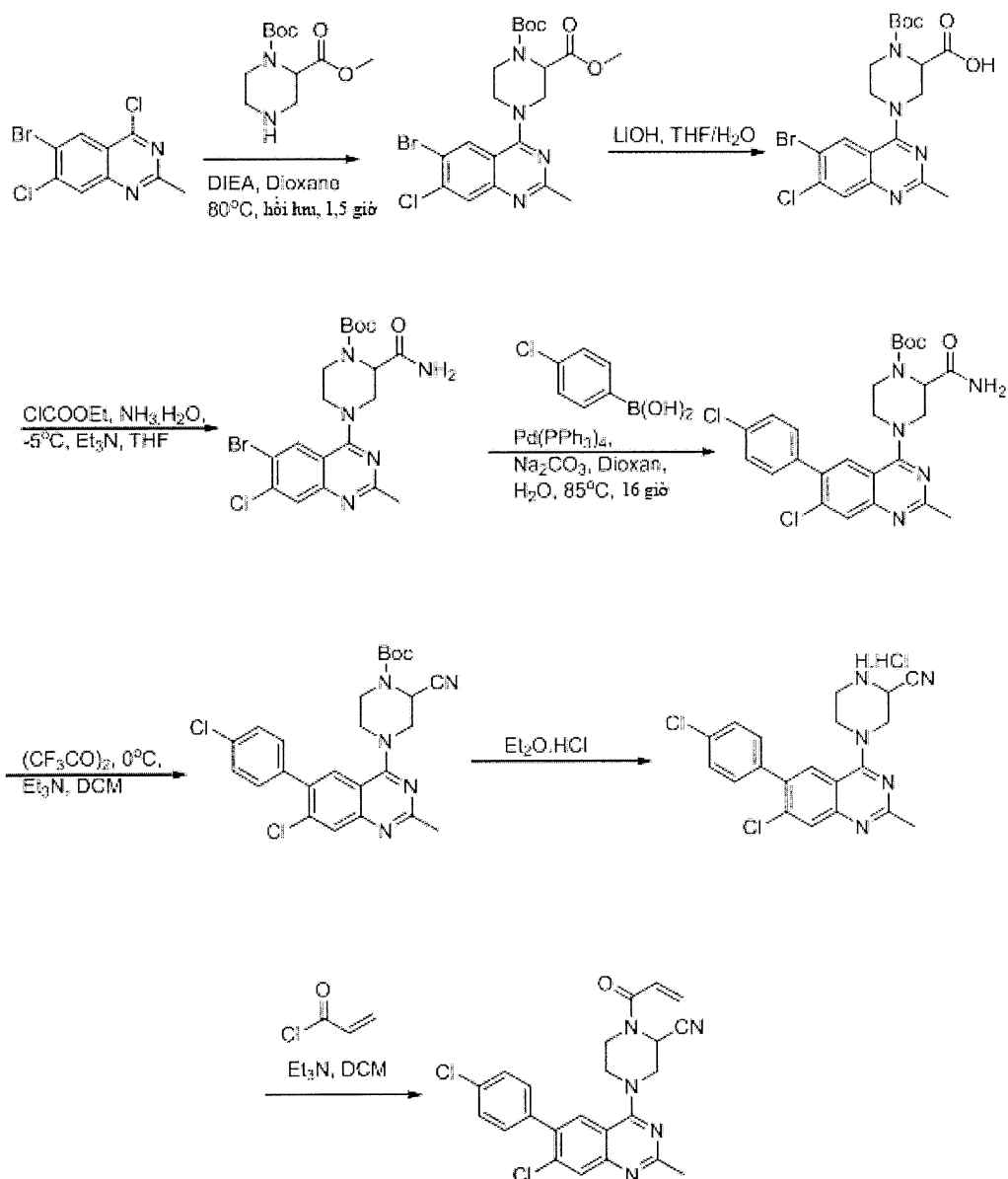
Bổ sung 6-bromo-4,7-diclo-2-metylquinazolin (60mg, 0,205mmol) vào dung dịch chứa hợp chất tert-butyl piperazin-1-cacboxylat (76mg, 0,410mmol) trong *i*-PrOH (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 40 phút. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và phân chia thành nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng NaHCO_3 bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (5% etyl axetat/ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn (53mg, hiệu suất 59%) là chất rắn màu vàng.

1-(4-(7-clo-6-(4-clophenyl)-2-metylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Hợp chất nêu ở phần đề mục được điều chế từ hợp chất tert-butyl 4-(6-bromo-7-clo-2-metylquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat trong 3 bước theo phương thức mô tả trong Ví dụ 2. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,92 (s, 2H), 7,59 (m, 4H), 6,84-6,77 (dd, $J = 10,4, 16,8$ Hz, 1H), 6,17-6,36 (m, 1H), 5,74-5,71 (m, 1H), 3,85-3,72 (m, 8H), 2,54 (s, 3H). ESI-MS m/z : 428,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 16

Tổng hợp hợp chất 1-acryloyl-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)-2-metylquinazolin-4-yl)piperazin-2-cacbonitril (56)



Hợp chất 56 được điều chế theo các phương thức chung của phương pháp M như mô tả dưới đây:

1-tert-butyl 2-metyl 4-(6-Bromo-7-clo-2-metylquinazolin-4-yl)piperazin-1,2-dicacboxylat

Bổ sung DIEA (769mg, 5,96mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 6-bromo-4,7-diclo-2-metylquinazolin (435mg, 1,49mmol) và 1-tert-butyl 2-metyl piperazin-1,2-dicacboxylat (437mg, 1,79mmol) trong 1,4-dioxan (30mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1,5 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và phân chia thành nước và etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô

bằng Na_2SO_4 và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (5-50% etyl axetat/ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn (224mg, hiệu suất 30%) là chất rắn màu vàng.

Axit 4-(6-Bromo-7-clo-2-metylquinazolin-4-yl)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-2-carboxylic

Bổ sung $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (114mg, 2,690mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 1-tert-butyl 2-metyl 4-(6-bromo-7-clo-2-metylquinazolin-4-yl)piperazin-1,2-dicacboxylat (224mg, 0,448mmol) trong THF (15mL) và H_2O (5mL), và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng H_2O , được axit hóa bằng HCl để điều chỉnh độ pH tới 4 và sau đó, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (211mg, hiệu suất 97%) là chất rắn màu vàng.

tert-Butyl 4-(6-bromo-7-clo-2-metylquinazolin-4-yl)-2-cacbamoylpiperazin-1-cacboxylat

Bổ sung etyl cloformat (51mg, 0,465mmol) vào dung dịch chứa hợp chất axit 4-(6-bromo-7-clo-2-metylquinazolin-4-yl)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-2-carboxylic (221mg, 0,435mmol) và Et_3N (176mg, 1,738mmol) trong THF (35mL) ở nhiệt độ -5°C . Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -5°C trong thời gian 40 phút và $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (30%, 507mg, 4,346mmol) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp tạo ra được tiếp tục khuấy trong thời gian 5 phút ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp được phân chia thành nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (3% metanol/diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn (179mg, hiệu suất 85%) là chất rắn màu vàng. ESI-MS m/z : 484,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

tert-Butyl 2-cacbamoyl-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)-2-metylquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Hỗn hợp của tert-butyl 4-(6-bromo-7-clo-2-metylquinazolin-4-yl)-2-cacbamoylpiperazin-1-cacboxylat (179mg, 0,371mmol), axit (4-clophenyl)boronic (67mg, 0,426mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (51mg, 0,0445mmol) và Na_2CO_3 (118mg, 1,113mmol)

trong 1,4-dioxan (25mL) được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 16 giờ trong điều kiện argon. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (3% metanol/diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn (181mg, hiệu suất 95%) là chất rắn màu nâu. ESI-MS m/z : 517,4 $[M + H]^+$.

tert-Butyl 4-(7-clo-6-(4-clophenyl)-2-metylquinazolin-4-yl)-2-xyanopiperazin-1-cacboxylat

Bổ sung TFAA (162mg, 0,776mmol) vào dung dịch chứa hợp chất tert-butyl 2-cacbamoyl-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)-2-metylquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (100mg, 0,194mmol) và Et₃N (78mg, 0,775mmol) trong DCM (30mL) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, và sau đó, chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 2:1) để thu được sản phẩm mong muốn (58mg, hiệu suất 60%) là chất rắn màu vàng. ESI-MS m/z : 499,4 $[M+H]^+$.

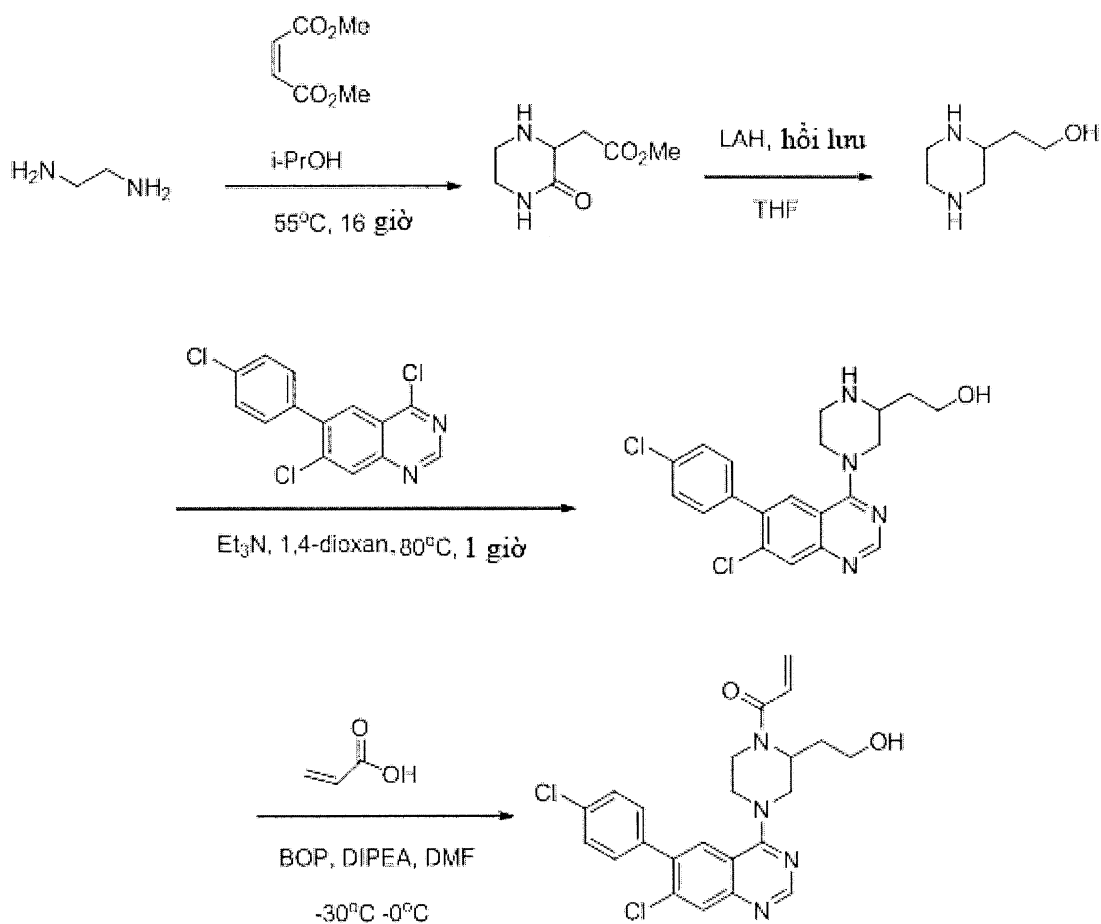
1-Acryloyl-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)-2-metylquinazolin-4-yl)piperazin-2-cacbonitril

tert-Butyl 4-(7-clo-6-(4-clophenyl)-2-metylquinazolin-4-yl)-2-xyanopiperazin-1-cacboxylat (100mg, 0,194mmol) được hòa tan trong 20mL dung dịch HCl/Et₂O 20%. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và sau đó, cô trong chân không để tạo ra muối dạng rắn (44mg, hiệu suất 87%). Chất rắn nêu trên (44mg, 0,101mmol) được hòa tan trong 25mL DCM với Et₃N (51mg, 0,505mmol). Hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và sau đó, dung dịch chứa hợp chất acryloyl clorua (10mg, 0,111mmol) trong diclometan (2mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 40 phút. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng NaHCO₃ bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silic oxit (ete dầu mỏ/etyl axetat = 2:1) để thu được sản phẩm mong muốn (24mg, hiệu suất 52%) là chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,01 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,63 (q, J = 8,4, 20,4 Hz, 4H), 6,90 (dd, J = 10,4, 16,4 Hz, 1H), 6,30 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,32 (m,

2H), 3,57 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 3,36 (m, 1H). ESI-MS m/z : 453,3 $[M + H]^+$.

Ví dụ 17

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (62)



Hợp chất 62 được điều chế theo các phương thức chung của phương pháp A như mô tả dưới đây:

Metyl 2-(3-oxopiperazin-2-yl)axetat

Bổ sung etan-1,2-diamin (1,167g, 27,78mmol) vào dung dịch chứa hợp chất dimethyl maleat (4,0g, 27,78mmol) trong propan-2-ol (40mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ $55^\circ C$ trong thời gian 16 giờ và cô trong chân không. Phần còn lại được rửa bằng hỗn hợp của etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:1 để thu được

sản phẩm mong muốn (2,8g, hiệu suất 59%) là chất rắn màu trắng.

2-(Piperazin-2-yl)etanol

Bổ sung LiAlH_4 (2,01g, 52,9mmol) vào dung dịch chứa hợp chất metyl 2-(3-oxopiperazin-2-yl)axetat (1,82g, 10,58mmol) trong THF (150mL) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm dừng bằng $10\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Na}_2\text{SO}_4$ và được, rửa bằng etyl axetat. Phần dịch lọc được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (674mg, hiệu suất 49%) là dầu màu vàng.

2-(4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)etanol

Hỗn hợp của 4,7-diclo-6-(4-clophenyl)quinazolin (150mg, 0,48mmol), 2-(piperazin-2-yl)etanol (187mg, 1,44mmol), Et_3N (0,33mL, 2,4mmol), trong 1,4-dioxan (5mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 30 phút. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, làm dừng bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và sau đó, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (metanol/dicloetan = 1:30) để thu được sản phẩm mong muốn (121mg, hiệu suất 63%) là dầu không màu. ESI-MS m/z : 403,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

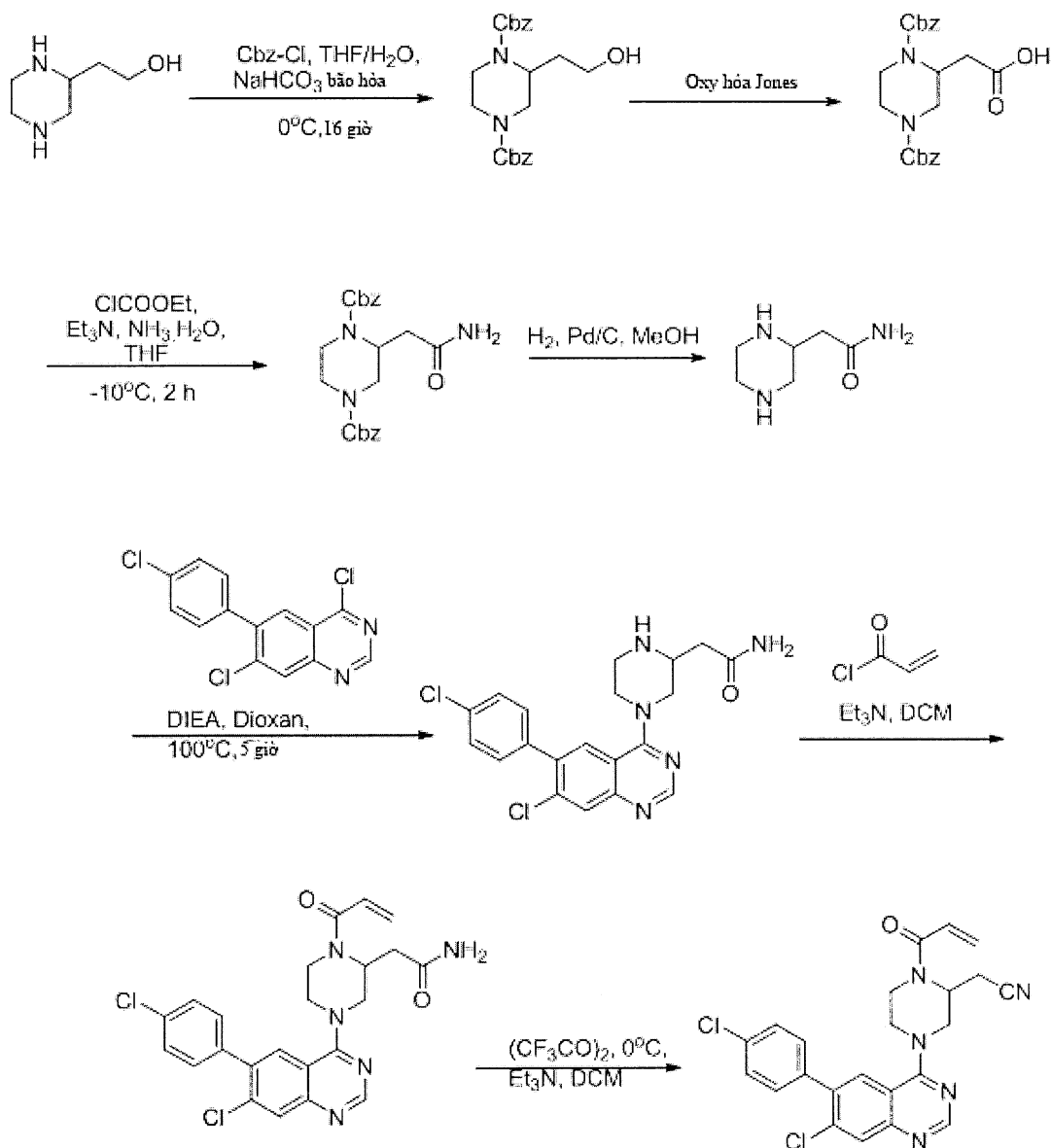
1-(4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Bổ sung DIEA (157mg, 1,22mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 2-(4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)etanol (123mg, 0,305mmol), axit acrylic (24mg, 0,336mmol), BOP (270mg, 0,61mmol) trong DMF (5mL) ở nhiệt độ -30°C . Hỗn hợp tạo ra được làm ấm lên nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ, làm dừng bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, và sau đó, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp Pre-HPLC để thu được sản phẩm mong muốn (16mg, hiệu suất 12%) là dầu màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,64 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,64-7,57 (m, 4H), 6,89-6,78 (m, 1H), 6,17-6,13 (m, 1H), 5,72 (dd, $J = 2,4, 10,4$ Hz, 1H), 4,72-4,58 (m, 2H), 4,38-4,29 (m,

4H), 4,06-3,99 (m, 1H), 3,67-3,60 (m, 2H), 1,79-1,68 (m, 2H). ESI-MS m/z : 457,4 [M + H]⁺.

Ví dụ 18

Tổng hợp hợp chất 2-(1-acryloyl-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)axetonitril (70)



Hợp chất 70 được điều chế theo các phương thức chung của phương pháp A như mô tả dưới đây:

Dibenzyl 2-(2-hydroxyethyl)piperazin-1,4-dicacboxylat

Bổ sung từng giọt Cbz-Cl (5,5g, 32,3mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 2-

(piperazin-2-yl)etanol (2,0g, 15,4mmol) trong THF (48mL), H₂O (32mL) và NaHCO₃ bão hòa (32mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước muối, được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (25%-50% etyl axetat/ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn (1,454g, hiệu suất 23%) là dầu không màu. ESI-MS *m/z*: 399,4 [M+H]⁺.

Axit 2-(1,4-Bis((benzyloxy)cacbonyl)piperazin-2-yl)axetic

Bổ sung từng giọt chất phản ứng Jones (1,48mL, 3,88mmol, 2,6M) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa hợp chất dibenzyl 2-(2-hydroxyetyl)piperazin-1,4-dicacboxylat (515mg, 1,294mmol) trong axeton (30mL), hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được làm dừng bằng *i*-PrOH (2mL) và được lọc qua xelit. Phần dịch lọc được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô để thu được sản phẩm thô (545mg) là dầu không màu. ESI-MS *m/z*: 413,2 [M + H]⁺.

Dibenzyl 2-(2-amino-2-oxoetyl)piperazin-1,4-dicacboxylat

Bổ sung etyl cloformat (154mg, 1,415mmol) vào dung dịch chứa hợp chất axit 2-(1,4-bis((benzyloxy)cacbonyl)piperazin-2-yl)axetic (545mg, 1,323mmol) và Et₃N (535mg, 5,292mmol) trong THF (20mL) ở nhiệt độ -10°C và được khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 40 phút. Sau đó, hỗn hợp được bổ sung NH₃.H₂O (1,984g, 15,87mmol) ở nhiệt độ -10°C và được khuấy trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ -10°C. Hỗn hợp được phân chia thành nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (2% metanol/diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn (393mg, hiệu suất 72%) là dầu không màu. ESI-MS *m/z*: 412,3[M+H]⁺.

2-(Piperazin-2-yl)axetamit

Hỗn hợp của dibenzyl 2-(2-amino-2-oxoetyl)piperazin-1,4-dicacboxylat (385mg, 0,937mmol), Pd/C (10%, 40mg) và MeOH (30mL) được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 2,5 giờ trong điều kiện H₂ (1atm). Hỗn hợp được lọc qua xelit và được cô để

thu được sản phẩm thô (188mg) là dầu không màu.

2-(4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)axetamit

Hỗn hợp của 4,7-diclo-6-(4-clophenyl)quinazolin (313mg, 1,315mmol), 2-(piperazin-2-yl)axetamit (188mg, 1,315mmol), DIEA (848mg, 6,575mmol) và 1,4-dioxan (30mL) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 5 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (5-20% metanol/diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn (78mg, hiệu suất 14%) là chất rắn màu nâu. ESI-MS m/z : 417,3 $[M+H]^+$.

2-(1-Acryloyl-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)axetamit

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất acryloyl clorua (21mg, 0,225mmol) trong diclometan (2mL) vào hỗn hợp của 2-(4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)axetamit (78mg, 0,1875mmol), Et_3N (76mg, 0,750mmol) và diclometan (30mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 40 phút. Hỗn hợp được làm dừng bằng $NaHCO_3$ bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (2,5-4% metanol trong diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn (32mg, hiệu suất 36%) là chất rắn màu trắng. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,74 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50-7,42 (dd, J = 8,8, 14,4 Hz, 1H), 6,79-6,24 (m, 3H), 5,83 (m, 1H), 5,36-5,14 (m, 2H), 4,72-4,49 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,99-3,49 (m, 3H), 3,07-2,44 (m, 3H). ESI-MS m/z : 470,2 $[M+H]^+$.

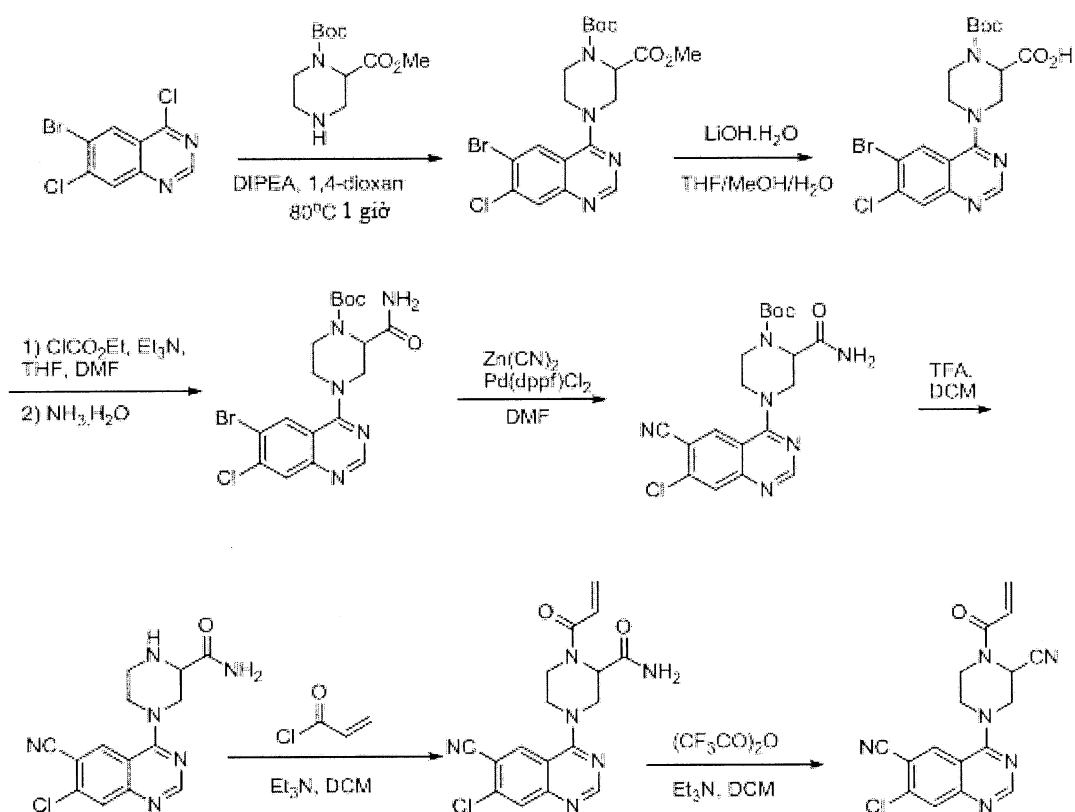
2-(1-Acryloyl-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)axetonitril

Bổ sung TFAA (46mg, 0,214mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 2-(1-acryloyl-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)axetamit (25mg, 0,0533mmol) và Et_3N (27mg, 0,267mmol) trong DCM (10mL) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, và sau đó, chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silica gel

(2,5% metanol trong diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn (21mg, hiệu suất 87%) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,67 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,70 (s, 4H), 6,88 (m, 1H), 6,20 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,30 (m, 4H), 3,75 (m, 2H), 2,99 (m, 2H). ESI-MS m/z : 453,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 19

Tổng hợp hợp chất 4-(4-acryloyl-3-xyanopiperazin-1-yl)-7-cloquinazolin-6-cacbonitril (53)



Hợp chất 53 được điều chế theo các phương thức chung của phương pháp B như mô tả dưới đây:

1-tert-Butyl 2-metyl 4-(6-bromo-7-cloquinazolin-4-yl)piperazin-1,2-dicacboxylat

Hỗn hợp của 6-bromo-4,7-dicloquinazolin (300mg, 1,08mmol), tert-butyl metyl piperazin-1,2-dicacboxylat (395mg, 1,62mmol), DIEA (836mg, 6,48mmol) trong 1,4-

dioxan (8mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, làm dừng bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và sau đó, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:5) để thu được sản phẩm mong muốn (367mg, hiệu suất 70%) là chất rắn màu trắng.

Axit 1-(tert-Butoxycarbonyl)-4-(6-bromo-7-cloquinazolin-4-yl)piperazin-2-carboxylic

Bổ sung LiOH.H₂O (165mg, 4,12mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 1-tert-butyl 2-methyl 4-(6-bromo-7-cloquinazolin-4-yl)piperazin-1,2-dicacboxylat (100mg, 0,206mmol) trong THF (2mL), MeOH (2mL) và nước (2mL), và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được rửa bằng 20% etyl axetat/ete dầu mỏ. Lớp nước được axit hóa bằng dung dịch nước HCl (1N) để hiệu chỉnh độ pH tới 5 và được chiết bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO₄, lọc và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (65mg, hiệu suất 67%).

tert-Butyl 4-(6-bromo-7-cloquinazolin-4-yl)-2-cacbamoylpiperazin-1-cacboxylat

Bổ sung etyl cloformat (83mg, 0,77mmol) vào hỗn hợp của axit 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(6-bromo-7-cloquinazolin-4-yl)piperazin-2-carboxylic (65mg, 0,14mmol), Et₃N (0,11mL, 0,77mmol) trong THF (4mL) và DMF (2mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ và NH₃.H₂O (1mL, 15N) được bổ sung vào hỗn hợp. Sau đó, hỗn hợp được làm ấm lên nhiệt độ trong phòng và được khuấy thêm 1 giờ nữa. Hỗn hợp được làm dừng bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và sau đó, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không để thu được sản phẩm thô (77mg) là chất rắn màu vàng. ESI-MS *m/z*: 471,4 [M + H]⁺.

tert-Butyl 2-cacbamoyl-4-(7-clo-6-xyanoquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Hỗn hợp của tert-butyl 4-(6-bromo-7-cloquinazolin-4-yl)-2-cacbamoylpiperazin-1-cacboxylat (200mg, 0,43mmol), PdCl₂(dppf) (31mg, 0,043mmol), Zn(CN)₂ (80mg, 0,68mmol) và DMF(20mL) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 5 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, và phân chia

thành etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (1-2% metanol/diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn (140mg, hiệu suất 79%) là chất rắn. ESI-MS m/z : 417,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

4-(7-clo-6-xyanoquinazolin-4-yl)piperazin-2-cacboxamit

Bổ sung TFA (2mL) vào dung dịch chứa hợp chất tert-butyl-2-cacbamoyl-4-(7-clo-6-xyanoquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (140mg, 0,34mmol) trong diclometan (20mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô (100mg), sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

1-Acryloyl-4-(7-clo-6-xyanoquinazolin-4-yl)piperazin-2-cacboxamit

Bổ sung acryloyl clorua (35mg, 0,384mmol) vào hỗn hợp của 4-(7-clo-6-xyanoquinazolin-4-yl)piperazin-2-cacboxamit (100mg, 0,32mmol), Et_3N (96mg, 0,96mmol) trong diclometan (10mL) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 0,5 giờ, được rót vào trong nước và sau đó, chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (1-2% metanol/diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn (50mg, hiệu suất 43%) là chất rắn. ESI-MS m/z : 371,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

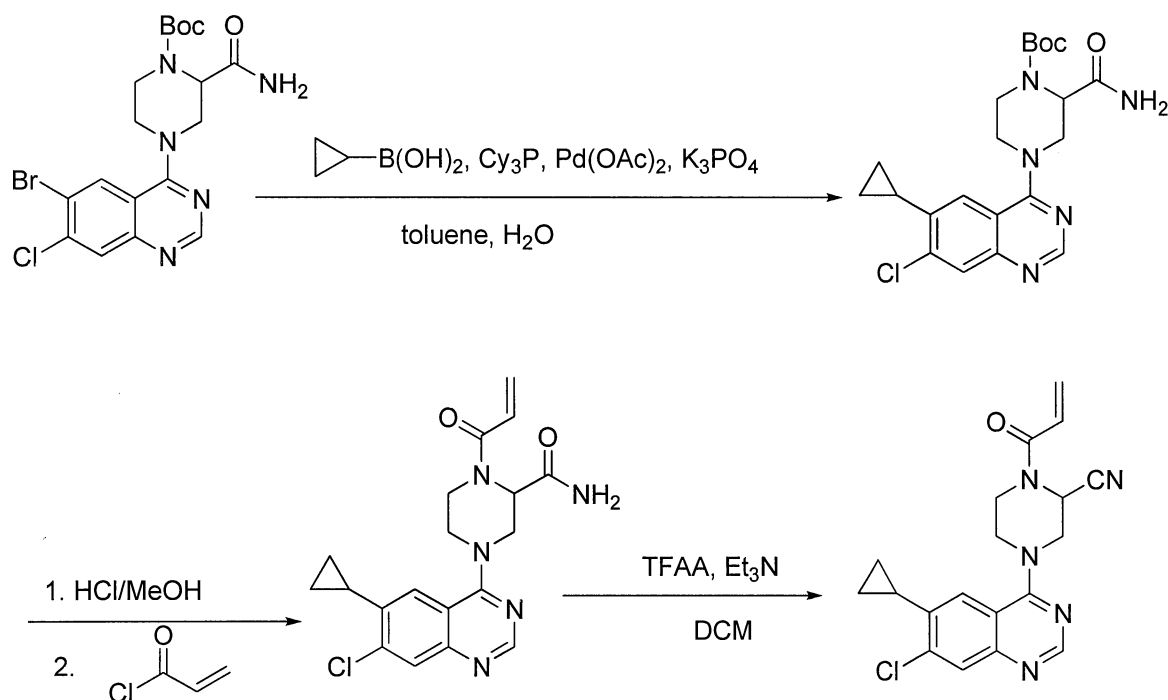
4-(4-Acryloyl-3-xyanopiperazin-1-yl)-7-cloquinazolin-6-cacbonitril

Bổ sung trifloaxetic anhydrit (117,6mg, 0,56mmol) vào hỗn hợp của 1-acryloyl-4-(7-clo-6-xyanoquinazolin-4-yl)piperazin-2-cacboxamit (50mg, 0,14mmol) và Et_3N (82mg, 0,81mmol) trong DCM (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 0,5 giờ và được rót vào trong nước và sau đó, chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (1-3% metanol/diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn (15mg, hiệu suất 32%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,79 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 6,92-6,85 (m,

1H), 6,32-6,28 (m, 1H), 5,91-5,88 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,73-4,70 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 4,46-4,43 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,25-4,22 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,59-3,56 (m, 1H). ESI-MS m/z : 353,2 $[M + H]^+$.

Ví dụ 20

Tổng hợp hợp chất 1-acryloyl-4-(7-clo-6-xyclopropylquinazolin-4-yl)piperazin-2-cacbonitril (55)



Hợp chất 55 được điều chế theo các phương thức chung của phương pháp B như mô tả dưới đây:

tert-Butyl 2-cacbamoyl-4-(7-clo-6-xyclopropylquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Hỗn hợp của tert-butyl 4-(6-bromo-7-cloquinazolin-4-yl)-2-cacbamoylpiperazin-1-cacboxylat (200mg, 0,414mmol), axit xyclopropylboronic (44mg, 0,51mmol), $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (270mg, 1,272mmol), Pd(OAc)_2 (18mg, 0,08mmol) và trixyclohexyl phosphine (22mg, 0,08mmol) trong toluen (10mL) và nước (1mL) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong điều kiện argon trong thời gian 16 giờ. Dung môi được loại bỏ, và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên

silicagel (diclometan/metanol = 50:1) để thu được sản phẩm mong muốn (100mg, hiệu suất 56%) là chất rắn. ESI-MS m/z : 432,4 $[M + H]^+$.

Acryloyl-4-(7-clo-6-xyclopropylquinazolin-4-yl)piperazin-2-cacboxamit

Hợp chất nêu ở phần đề mục được điều chế từ hợp chất tert-butyl 2-cacbamoyl-4-(7-clo-6-xyclopropylquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat trong 2 bước theo phương thức mô tả trong Ví dụ 1.

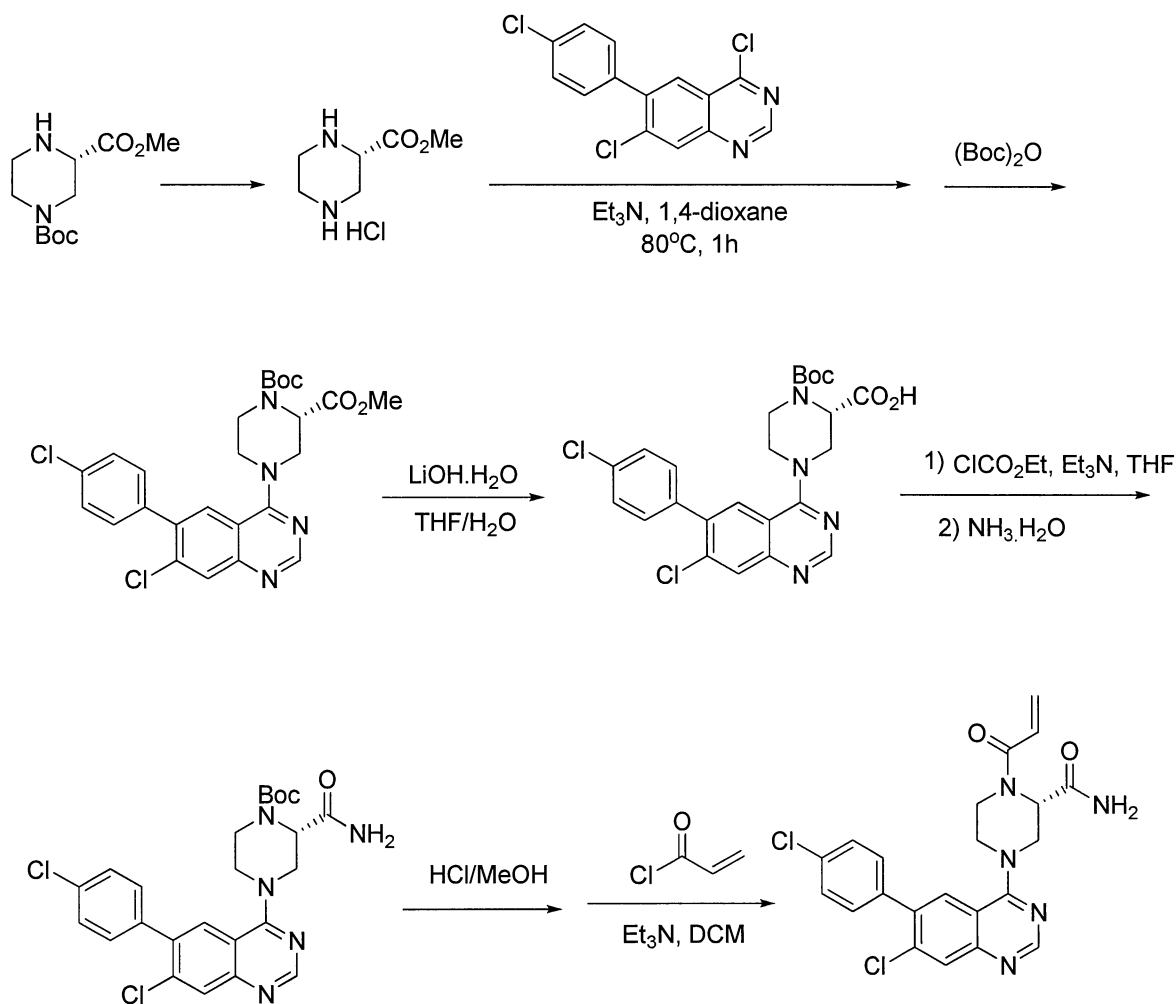
Acryloyl-4-(7-clo-6-xyclopropylquinazolin-4-yl)piperazin-2-cacboxamit

Bổ sung TFAA (18mg, 0,088mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 1- acryloyl-4-(7-clo-6-xyclopropylquinazolin-4-yl)piperazin-2-cacboxamit (17mg, 0,044mmol) và Et₃N (18mg, 0,176mmol) trong DCM (5mL) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, và sau đó, chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silica gel (diclometan/metanol = 50:1) để thu được sản phẩm mong muốn (10mg, hiệu suất 62%) là chất rắn. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8,8 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 6,6 (dd, J = 10,0, 16,4 Hz, 1H), 6,5 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,0 (dd, J = 2,0, 10,4 Hz, 1H), 6,0-5,9 (m, 1H), 4,4 (dd, J = 2, 13,2 Hz, 1H), 4,3-4,1 (m, 2H), 3,9-3,8 (m, 1H), 3,3-3,1 (m, 2H), 2,4-2,3 (m, 1H), 1,2-1,1 (m, 2H), 1,0-0,9 (m, 2H). ESI-MS m/z : 368,3 $[M + H]^+$.

Ví dụ 21

Tổng hợp hợp chất (S)-1-acryloyl-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-

cacboxamit (54)



Hợp chất 54 được điều chế theo các phương thức chung của phương pháp A như mô tả dưới đây:

(S)-Metyl piperazin-2-cacboxylat hydroclorua

Hỗn hợp của (S)-tert-butyl metyl piperazin-1,3-dicacboxylat (366mg, 1,5mmol) và HCl trong MeOH (20mL, 2,9 M) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (270mg) là chất rắn màu vàng, chất rắn này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

(S)-1-tert-Butyl 2-metyl 4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1,2-

dicacboxylat

Hỗn hợp của hợp chất thô thu được ở trên (S)-metyl piperazin-2-cacboxylat hydroclorua, 4,7-diclo-6-(4-clophenyl)quinazolin (310mg, 1mmol), DIEA (1,29g, 10mmol) và 1,4-dioxan (20mL) được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau đó, hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và di-tert butyl dicacbonat (327mg, 1,5mmol) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 16 giờ và làm dừng bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và sau đó, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (metanol/dicloetan = 1:50) để thu được sản phẩm mong muốn (300mg, hiệu suất 58%, 2 bước) as a solid oil. ESI-MS *m/z*: 517,5 [M + H]⁺.

Axit (S)-1-(tert-Butoxycacbonyl)-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-cacboxylic

Bổ sung LiOH.H₂O (49mg, 1,16mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (S)-1-tert-butyl 2-metyl 4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1,2-dicacboxylat (300mg, 0,58mmol) trong hỗn hợp của tetrahydrofuran và nước theo tỷ lệ 1:1 (20mL) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp tạo ra được khuấy trong thời gian 1 giờ và sau đó, được axit hóa bằng dung dịch nước HCl (1N) để hiệu chỉnh độ pH tới 3-5. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong chân không để thu được sản phẩm thô (230mg), sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

(S)-tert-Butyl 2-cacbamoyl-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Bổ sung etyl cloformat (148mg, 1,37mmol) vào hỗn hợp của axit (S)-1-(tert-butoxycacbonyl)-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-cacboxylic (230mg, 0,46mmol), Et₃N (139 mmg, 1,37mmol) trong THF (5mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ, sau đó amoni hydroxit (1mL, 15N) được bổ sung vào hỗn hợp và tiếp tục khuấy trong thời gian 1 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên

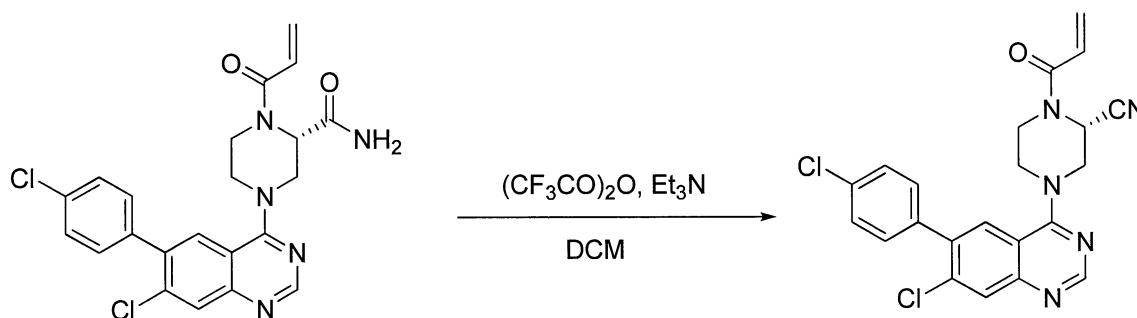
silicagel (diclometan/metanol = 50:1) để thu được sản phẩm mong muốn (150mg, hiệu suất 65%) là chất rắn. ESI-MS m/z : 502,4 $[M+H]^+$.

(S)-1-Acryloyl-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-cacboxamit

Hợp chất nêu ở phần đề mục được điều chế từ (S)-tert-butyl 2-cacbamoyl-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylatin 2 bước theo phương thức mô tả trong Ví dụ 1. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,7 (s, 1H), 8,3 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,8-7,5 (m, 5H), 7,4-7,2 (m, 1H), 6,9-6,6 (m, 1H), 6,2 (d, J = 2,4, 17,6 Hz, 1H), 5,8-5,7 (m, 1H), 5,0-4,8 (m, 1H), 4,7 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,2-4,0 (m, 2H), 3,9-3,8 (m, 1H), 3,7-3,5 (m, 1H), 3,5-3,4 (m, 1H). ESI-MS m/z : 456,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 22

Tổng hợp hợp chất (S)-1-acryloyl-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-cacbonitril (59)



Hợp chất 59 được điều chế theo các phương thức chung của phương pháp A như mô tả dưới đây:

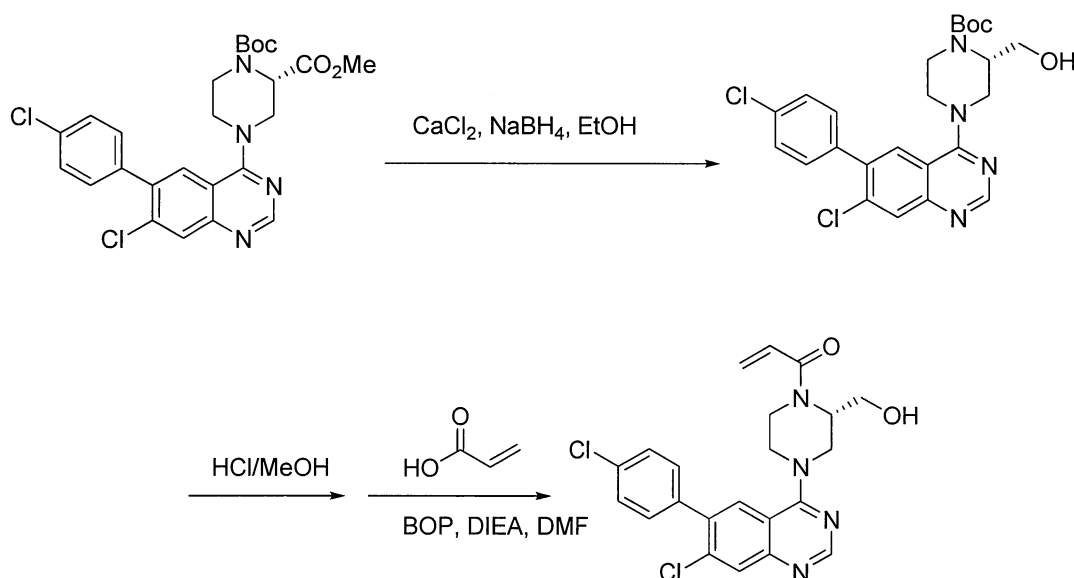
(S)-1-Acryloyl-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-cacbonitril

Bổ sung trifloaxetic anhydrit (21mg, 0,1mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (S)-1-acryloyl-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-cacboxamit (23mg, 0,05mmol) và Et_3N (20mg, 0,2mmol) trong DCM (5mL) ở nhiệt độ $0^\circ C$, và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, và sau đó, chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô

trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (diclometan/metanol = 50:1) để thu được sản phẩm mong muốn (15mg, hiệu suất 68%) là chất rắn. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8,7 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,5 (m, 4H), 6,8 (dd, $J = 10,4, 16,4$ Hz, 1H), 6,3 (dd, $J = 2,0, 17,2$ Hz, 1H), 5,8 (dd, $J = 2,0, 10,8$ Hz, 1H), 5,7 (m, 1H), 4,6 (d, $J = 14,0$ Hz, 3H), 4,3 (m, 2H), 3,6 (m, 2H). ESI-MS m/z : 438,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 23

Tổng hợp hợp chất (S)-1-(4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)-2-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (63)



Hợp chất 63 được điều chế theo các phương thức chung của phương pháp A như mô tả dưới đây:

(S)-tert-Butyl 4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)-2-(hydroxymetyl)-piperazin-1-carboxylat

Bổ sung CaCl_2 (215mg, 1,933mmol) và NaBH_4 (74mg, 1,933mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa hợp chất (S)-1-tert-butyl 2-metyl 4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1,2-dicacboxylat (200mg, 0,387mmol) trong EtOH (10mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được lọc, và được rửa bằng etylanol. Hỗn hợp được cô trong chân không, và phần

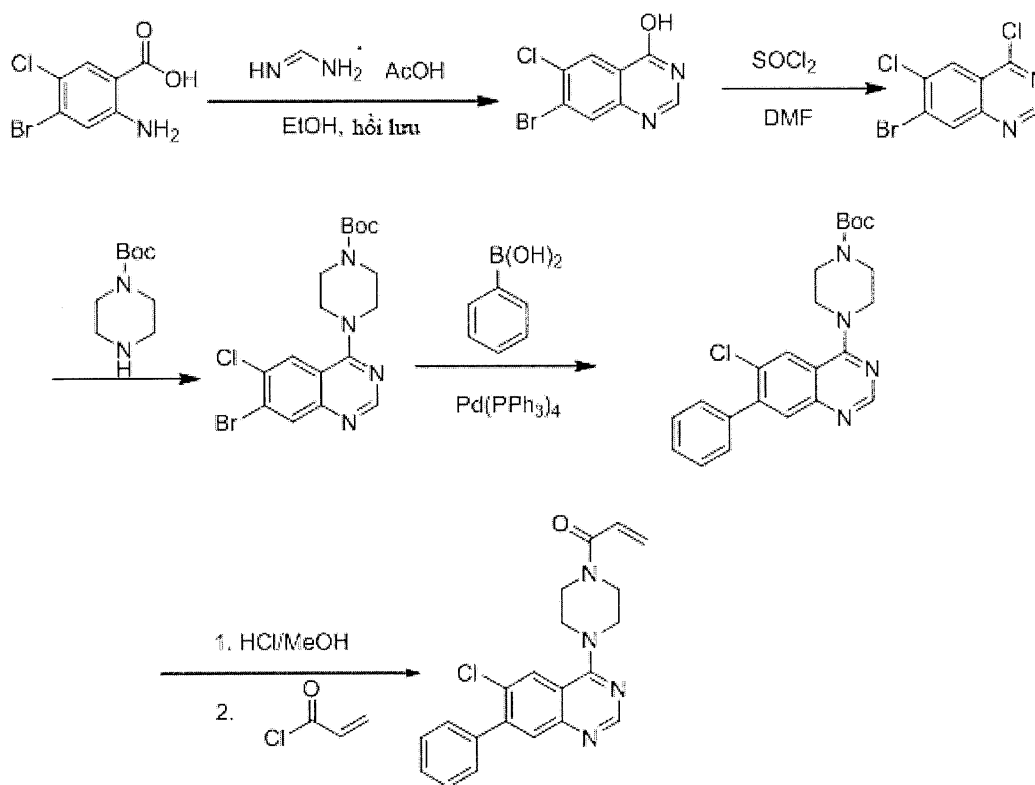
còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (diclometan/metanol = 50:1) để thu được sản phẩm mong muốn (80mg, hiệu suất 42%) là chất rắn. ESI-MS m/z : 489,4 $[M+H]^+$.

1-((S)-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)-2-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Hợp chất nêu ở phần đề mục được điều chế từ (S)-tert-butyl 4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)-2-(hydroxymetyl)piperazin-1-cacboxylat trong 2 bước theo phương thức mô tả trong Ví dụ 13. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,7 (s, 1H), 8,3-8,1 (m, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,7-7,5 (m, 4H), 6,8 (dd, $J = 10,4, 16,4$ Hz, 1H), 6,1 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 5,8 (dd, $J = 2, 10,4$ Hz, 1H), 5,1-4,9 (m, 1H), 4,3-4,1 (m, 4H), 4,2 (m, 2H), 3,7-3,5 (m, 4H). ESI-MS m/z : 443,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 24

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(6-clo-7-phenylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (67)



Hợp chất 67 được điều chế theo các phương thức chung của phương pháp B như mô tả dưới đây:

7-Bromo-6-cloquinazolin-4-ol

Bổ sung formamidin axetat (620mg, 6mmol) vào dung dịch chứa hợp chất axit 2-amino-4-bromo-5-clobenzoic (500mg, 2mmol) trong EtOH (20mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không, và phần còn lại được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, và hỗn hợp của etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:2. Chất rắn được làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm (520mg, hiệu suất 100%), sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. ESI-MS m/z : 259,0 [M+H]⁺.

7-Bromo-4,6-dicloquinazolin

Bổ sung một giọt DMF vào dung dịch chứa hợp chất 7-bromo-6-cloquinazolin-4-ol (520mg, 2mmol) trong thionyl clorua (15mL). Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không, phần còn lại được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

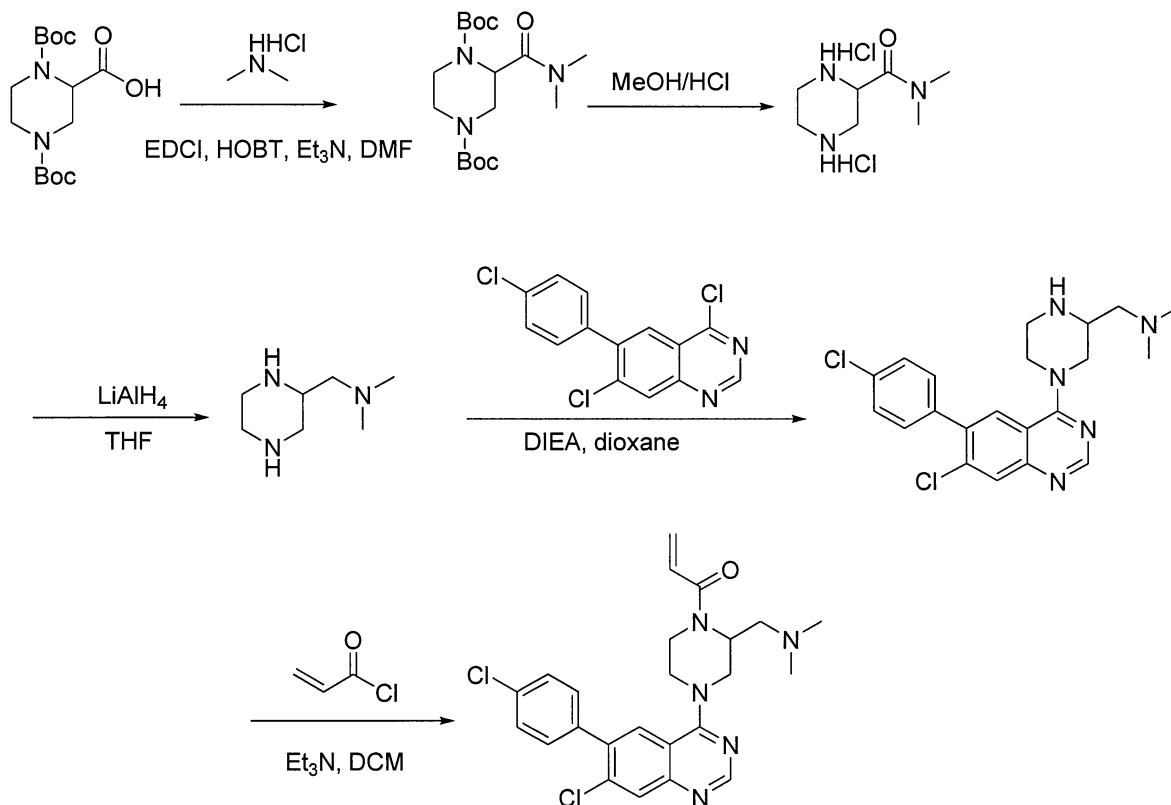
1-(4-(6-clo-7-phenylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Hợp chất nêu ở phần đề mục được điều chế từ hợp chất 7-bromo-4,6-dicloquinazolin trong 4 bước theo phương thức mô tả trong Ví dụ 2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8,7 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,6-7,4 (m, 5H), 6,85 (dd, J = 10,8, 16,8 Hz, 1H), 6,2 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,9-3,7 (m, 8H). ESI-MS m/z : 379,3 [M + H]⁺.

Ví dụ 25

Tổng	hợp	hợp	chất	1-(4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)-2-
------	-----	-----	------	--

((dimethylamino)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (60)



Hợp chất 60 được điều chế theo các phương thức chung của phương pháp A như mô tả dưới đây:

di-tert-Butyl 2-(dimethylcambamoyl)piperazin-1,4-dicacboxylat

Bổ sung Et₃N (4,6g, 45,39mmol) vào hỗn hợp của axit 1,4-bis(tert-butoxycarbonyl)piperazin-2-cacboxylic (5g, 15,13mmol), dimethylamin hydroclorua (1,3g, 15,13mmol), EDCI (4,3g, 22,7mmol), HOBt (3,1g, 22,7mmol) và DMF (100mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau đó, hỗn hợp được làm ấm lên nhiệt độ trong phòng và tiếp tục khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước, được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng NaHCO₃ dung dịch, nước muối và được làm khô bằng Na₂SO₄ và cô. Phần còn lại được rửa bằng ete dầu mỏ để thu được sản phẩm mong muốn (3,64g, hiệu suất 67%).

N,N-Dimethylpiperazin-2-cacboxamit dihydroclorua

Hỗn hợp của hợp chất di-tert-butyl 2-(dimethylcambamoyl)piperazin-1,4-

dicarboxylat thô thu được ở trên, HCl trong MeOH (50mL, 2,9 M) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, làm bay hơi dung môi để thu được sản phẩm thô (2,4g).

N,N-Dimetyl-1-(piperazin-2-yl)metanamin

Bổ sung từ từ LiAlH_4 (1,6g, 41,73mmol) vào hỗn hợp của hợp chất N,N-dimethylpiperazin-2-carboxamid dihydroclorua thô thu được ở trên (2,4g, 10,43mmol) và THF (50mL) ở nhiệt độ -40°C . Hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 3 giờ và được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm dừng bằng $10\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Na}_2\text{SO}_4$ và được lọc, rửa bằng etyl axetat. Phần dịch lọc được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (693mg, hiệu suất 47%).

1-(4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)-N,N-dimetylmetanamin

Hỗn hợp của N,N-dimetyl-1-(piperazin-2-yl)metanamin (200mg, 0,68mmol), 4,7-diclo-6-(4-clophenyl)quinazolin (111mg, 0,77mmol), DIEA (397mg, 3,08mmol) và dioxan (10mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 30 phút. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, làm dừng bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và sau đó, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (metanol/ dicloetan = 1 : 20) để thu được sản phẩm mong muốn (78mg, hiệu suất 30%). ESI-MS m/z: 416,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

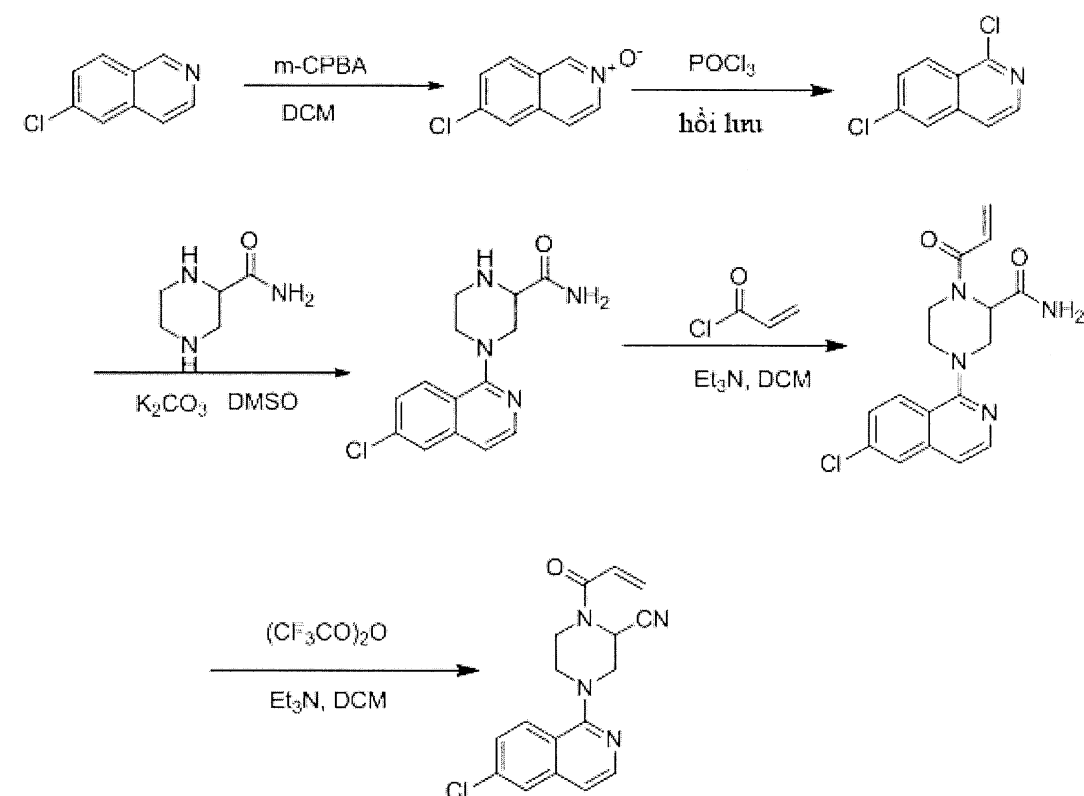
1-(4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)-2-((dimetylamino)metyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Bổ sung acryloyl clorua (20mg, 0,22mmol) vào hỗn hợp của 1-(4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-yl)-N,N-dimetylmetanamin (78mg, 0,19mmol), Et_3N (58mg, 0,57mmol) và diclometan (15mL) ở nhiệt độ 0°C . Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và làm dừng bằng nước, được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, natri sulfat khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (diclometan/metanol = 30:1) để thu được sản phẩm mong muốn (32mg, hiệu

suất 36%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,70 (s, 1H), 8,57-8,56 (bs, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,61-7,53 (m, 4H), 6,83-6,80 (m, 1H), 6,17-6,13 (m, 1H), 5,75-5,72 (m, 1H), 4,76-4,74 (m, 0,5 H), 4,70-4,57 (m, 1H), 4,36-3,29 (m, 2H), 4,11-4,08 (m, 0,5H), 3,46 (m, 1H), 3,27-3,11 (m, 2H), 2,93-2,84 (m, 1H), 1,99-1,94 (m, 1H), 1,87 (s, 6H). ESI-MS m/z : 470,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 26

Tổng hợp hợp chất 1-acryloyl-4-(6-cloisoquinolin-1-yl)piperazin-2-cacbonitril (61)



Hợp chất 61 được điều chế theo các phương thức chung của phương pháp D như mô tả dưới đây:

6-cloisoquinolin 2-oxit

Bổ sung axit 3-clobenzoperoxoic (1,57g, 9,2mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 6-cloisoquinolin (1,0g, 6,1mmol) trong diclometan (20mL) ở nhiệt độ trong phòng.

Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Chất kết tủa được lọc ra và được rửa bằng diclometan, phần dịch lọc được rửa hai lần bằng NaHCO_3 dung dịch. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (1,05g, hiệu suất 96%) là chất rắn màu trắng. ESI-MS m/z : 180,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

1,6-Dicloisoquinolin

Hỗn hợp của 6-cloisoquinolin 2-oxit (1,0g, 5,58mmol) và POCl_3 (10mL) được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước đá, và được chiết bằng diclometan. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được sản phẩm thô mong muốn, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

4-(6-cloisoquinolin-1-yl)piperazin-2-cacboxamit

Bổ sung piperazin-2-cacboxamit (425,6mg, 2,56mmol) và K_2CO_3 (1,05g, 7,68mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 1,6-dicloisoquinolin (500mg, 2,56mmol) trong DMSO (5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:5) để thu được sản phẩm mong muốn (80mg, hiệu suất 12%). ESI-MS m/z : 291 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Acryloyl-4-(6-cloisoquinolin-1-yl)piperazin-2-cacboxamit

Bổ sung từng giọt acryloyl clorua (15,6mg, 0,172mmol) trong diclometan (1mL) vào hỗn hợp của 4-(6-cloisoquinolin-1-yl)piperazin-2-cacboxamit (50mg, 0,172mmol), trietylamin (52,1mg, 0,51mmol) trong diclometan (20mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, được rót vào trong nước, và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (diclometan/metanol = 100:1) để thu được sản phẩm mong muốn

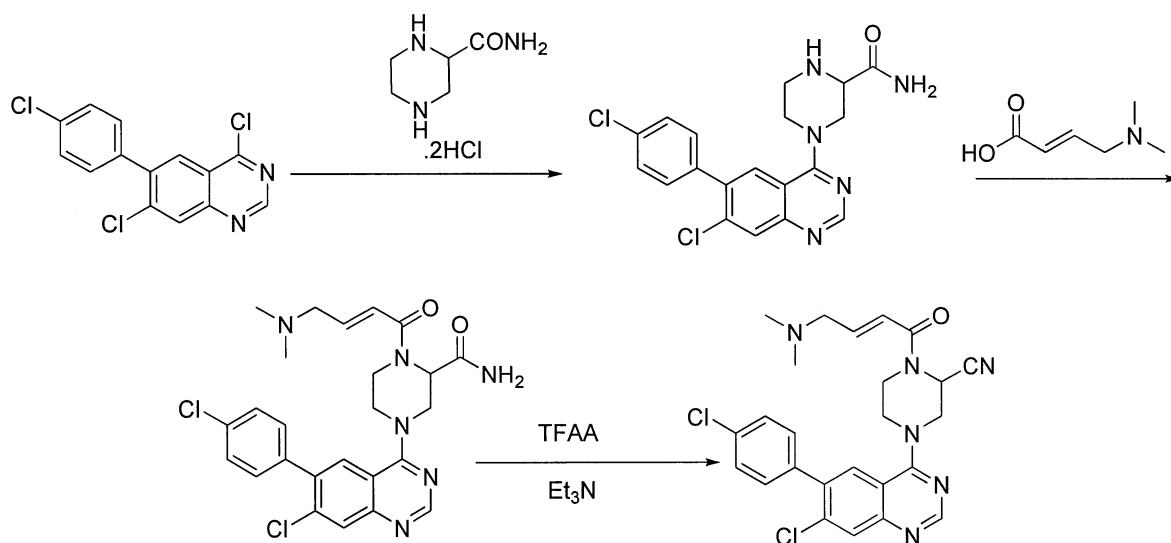
(45mg, hiệu suất 76,3%). ESI-MS m/z : 345 $[M+H]^+$.

Acryloyl-4-(6-cloisoquinolin-1-yl)piperazin-2-cacbonitril

Bổ sung trifloaxetic anhydrit (50mg, 0,233mmol) vào hỗn hợp của 1-acryloyl-4-(6-cloisoquinolin-1-yl)piperazin-2-cacboxamit (40mg, 0,116mmol), trietylamin (46,8mg, 0,46mmol) trong DCM (5mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, được rót vào trong nước và được chiết bằng diclometan. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (diclometan/metanol = 100:1) để thu được sản phẩm mong muốn (20mg, hiệu suất 53%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,25 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 6,96 (dd, $J = 10,5, 16,9$ Hz, 1H), 6,32 (dd, $J = 1,7, 16,7$ Hz, 1H), 5,90 (dd, $J = 1,7, 16,7$ Hz, 1H), 5,79 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,97 (m, 1H). ESI-MS m/z : 327 $[M+H]^+$.

Ví dụ 27

Tổng hợp hợp chất (E)-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)-1-(4-(dimethylamino)but-2-enyl)piperazin-2-cacbonitril (66)



Hợp chất 66 được điều chế theo các phương thức chung của phương pháp A như mô tả dưới đây:

4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-cacboxamit

Hỗn hợp của 4,7-diclo-6-(4-clophenyl)quinazolin (769mg, 2,48mmol), piperazin-2-cacboxamit dihydroclorua (498mg, 2,48mmol), DIPEA (3,2g, 24,8mmol) và 1,4-dioxan (20mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 16 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, làm dừng bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và sau đó, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (metanol/dicloetan = 1:20) để thu được sản phẩm mong muốn (486mg, hiệu suất 48,7%).

(E)-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)-1-(4-(dimetylamino)but-2-enoyl)piperazin-2-cacboxamit

Bổ sung DIEA (108,6mg, 0,78mmol) vào hỗn hợp của 4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-2-cacboxamit (100mg, 0,26mmol), BOP (256,6mg, 0,58mmol), axit (E)-4-(dimetylamino)but-2-enoic (48mg, 0,58mmol) trong diclometan (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (metanol/dicloetan = 1:10) để thu được sản phẩm mong muốn (50mg, hiệu suất 39%). ESI-MS *m/z*: 513,3 [M+H]⁺

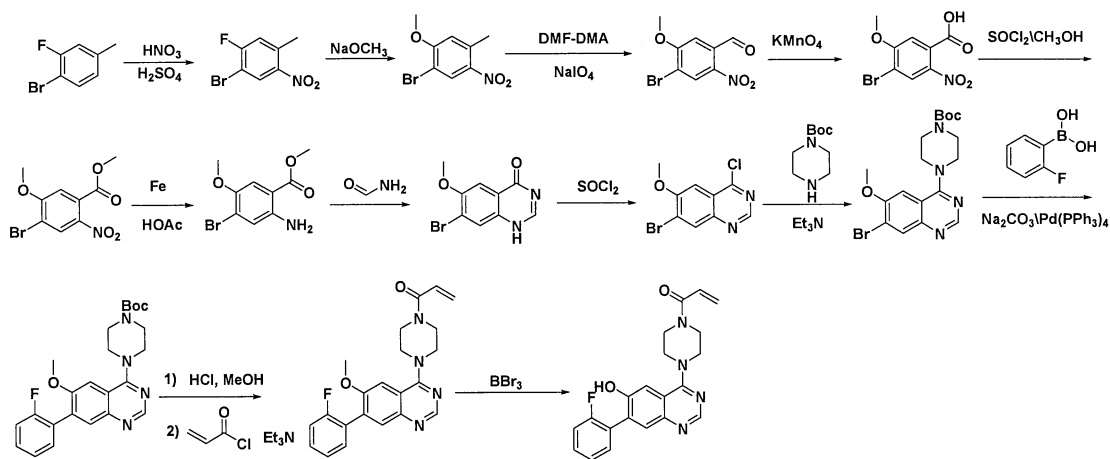
(E)-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)-1-(4-(dimetylamino)but-2-enoyl)piperazin-2-cacbonitril

Bổ sung TFAA (51mg, 0,20mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (E)-4-(7-clo-6-(4-clophenyl)quinazolin-4-yl)-1-(4-(dimetylamino)but-2-enoyl)piperazin-2-cacboxamit (50mg, 0,10mmol) và Et₃N (0,05mL, 0,40mmol) trong DCM (10mL) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, và sau đó, chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (diclometan/metanol = 20:1) để thu được sản phẩm mong muốn (14mg, hiệu suất 29%) là chất rắn. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ: 8,76

(s, 1H), 8,08 (d, $J = 16$ Hz, 2H), 7,61 (dd, $J = 8, 24$ Hz, 4H), 6,78-6,72 (m, 2H), 5,67 (s, 1H), 4,62 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,36-4,26 (m, 2H), 3,63 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,21 (s, 2H), 3,03 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,26 (s, 1H). ESI-MS m/z : 495,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 28

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(7-(2-flophenyl)-6-hydroxyquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



Ví dụ 28 là ví dụ điều chế minh họa theo phương pháp tổng hợp chung B.

1-Bromo-2-flo-4-metyl-5-nitrobenzen

Bổ sung HNO_3 (9mL) vào trong dung dịch chứa hợp chất 1-bromo-2-flo-4-metylbenzen (5,35g, 28,30mmol) trong H_2SO_4 (25mL) trong khi hỗn hợp được duy trì ở nhiệt độ $-20^\circ C$ và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ $0^\circ C$ trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp được rót vào trong nước đá và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm là chất rắn màu vàng (5,3g, hiệu suất 80%).

1-Bromo-2-metoxi-4-metyl-5-nitrobenzen

Bổ sung Na (351mg, 15,28mmol) vào trong CH_3OH (20mL) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ $0^\circ C$ trong thời gian 30 phút. 1-Bromo-2-flo-4-metyl-5-nitrobenzen (3,25g, 13,89mmol) được bổ sung vào hỗn hợp và sau đó, khuấy ở nhiệt độ $30^\circ C$ trong thời gian 2 giờ. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được hòa tan trong H_2O , chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4

và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:50) để tạo ra sản phẩm là chất rắn màu trắng (3,0g, hiệu suất 87,8%).

4-Bromo-5-metoxi-2-nitrobenzaldehyt

Hỗn hợp của 1-bromo-2-metoxi-4-metyl-5-nitrobenzen (3,7g, 15,04mmol) và DMF-DMA (5,41g, 45,12mmol) trong DMF (40mL) được khuấy ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 16 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong DMF (40mL) và được bổ sung vào trong dung dịch chứa hợp chất NaIO_4 (19,22g, 90,24mmol) trong DMF (120mL) và H_2O (30mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 16 giờ, được làm dừng bằng H_2O , và sau đó, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô trong chân không, phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (axetat/ete dầu mỏ = 1:20) để tạo ra sản phẩm là chất rắn màu trắng nhạt (1,52g, hiệu suất 38,9%).

Axit 4-Bromo-5-metoxi-2-nitrobenzoic

Hỗn hợp của axit 4-bromo-5-metoxi-2-nitrobenzoic (1,52g, 5,84mmol) và KMnO_4 (5,53g, 35,04mmol) trong CH_3CN (40mL) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, làm dừng bằng H_2O , hiệu chỉnh độ pH tới 3-4 bằng 1N HCl , và sau đó, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm là chất rắn màu trắng nhạt (1,24g, hiệu suất 77,4%).

metyl 4-bromo-5-metoxi-2-nitrobenzoat

Hỗn hợp của axit 4-bromo-5-metoxi-2-nitrobenzoic (1,24g, 4,52mmol) và SOCl_2 (5mL) trong CH_3OH (10mL) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ và phần còn lại được hòa tan trong H_2O , chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô để tạo ra sản phẩm là chất rắn màu trắng nhạt (1,3g, hiệu suất 99%).

Metyl 2-amino-4-bromo-5-metoxibenzoat

Hỗn hợp của metyl 4-bromo-5-metoxi-2-nitrobenzoat (1,3g, 4,48mmol) và Fe

(1,25g, 22,4mmol) trong axit axetic (10mL) và H₂O (10mL) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 16 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và làm dừng bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:4) để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,1g, hiệu suất 94%) là chất rắn màu vàng.

7-Bromo-6-metoxiquinazolin-4(1H)-on

Sản phẩm được tạo ra từ hợp chất methyl 2-amino-4-bromo-5-metoxybenzoat trong 6 bước theo phương thức mô tả trong Ví dụ 2. ESI-MS *m/z*: 393,8 [M + H]⁺.

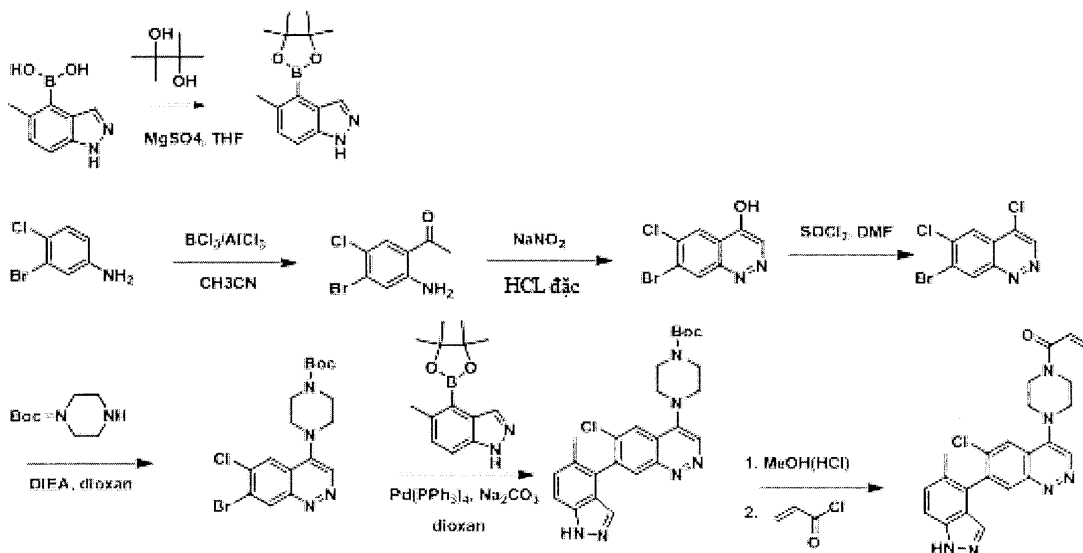
1-(4-(7-(2-flophenyl)-6-hydroxyquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Bổ sung BBr₃ (127mg, 0,51mmol) vào trong dung dịch chứa hợp chất 1-(4-(7-(2-flophenyl)-6-metoxiquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (20mg, 0,051mmol) trong diclometan (5mL) ở nhiệt độ -78°C và được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C, làm dừng bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn (7mg, hiệu suất 36%) là chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,44 (bs, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51-7,46 (m, 3H), 7,33-7,29 (m, 1H), 6,87 (dd, *J* = 10,4, 16,4 Hz, 1H), 6,18 (dd, *J* = 2,0, 16,4 Hz, 1H) 5,75 (dd, *J* = 2,4, 10,4 Hz, 1H), 3,82-3,68 (m, 8H). ESI-MS *m/z*: 379,3 [M + H]⁺.

Ví dụ 29

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(6-clo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)cinnolin-4-yl)piperazin-1-

yl)prop-2-en-1-on



Ví dụ 29 là ví dụ điều chế minh họa theo phương pháp tổng hợp chung N

5-Metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol

Bổ sung pinacol (249mg, 2,1mmol) và MgSO_4 (614mg, 5,1mmol) vào dung dịch chứa hợp chất axit 5-metyl-1H-indazol-4-yl-4-boronic (300mg, 1,7mmol) trong THF (20mL), và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 45°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được lọc và rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (330mg, hiệu suất 75%).

1-(2-Amino-4-bromo-5-clophenyl)etanon

Bổ sung từng giọt 3-bromo-4-clobenzenamin (10g, 48,4mmol) trong CH_3CN (90mL) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất BCl_3 (51mL, 51mmol) trong toluen ở nhiệt độ 0°C , trong thời gian trên 20 phút. Bổ sung AlCl_3 (7,1g, 53,2mmol) theo ba phân vào huyền phù này. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C , bổ sung HCl (4 N, 100mL) vào hỗn hợp và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng 2N HCl và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (ete dầu mỏ / etyl axetat = 4 : 1) để thu được sản phẩm mong muốn (1,6g, hiệu suất 11%).

7-Bromo-6-clocinnolin-4(1H)-on

Natri nitrit (466mg, 6,76mmol) trong nước (1mL) được bổ sung từ từ (trong thời gian hơn 30 phút) vào hỗn hợp của HCl đặc (20mL) và 1-(2-amino-4-bromo-5-clophenyl)etanon (1,6g, 6,44mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút và sau đó, khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào trong nước. Chất rắn được tập hợp bằng cách lọc để thu được sản phẩm mong muốn (1,4g, hiệu suất 84%).

7-Bromo-4,6-dicloxinolin

Bổ sung thionyl clorua (10mL) và DMF (3 giọt) vào 7-bromo-6-clocinnolin-4(1H)-on (1,4g, 5,4mmol), và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô (1,5g), sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

tert-Butyl 4-(7-bromo-6-clocinnolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Hỗn hợp của 7-bromo-4,6-dicloxinolin (1,5g, 5,4mmol), tert-butyl piperazin-1-cacboxylat (1,51g, 8,1mmol), DIEA (2,1g, 16,2mmol) và 1,4-dioxan (20mL) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, được rót vào trong nước đá, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (ete dầu mỏ / etyl axetat = 1: 1) để thu được sản phẩm mong muốn (1,8g, hiệu suất 78%). ESI-MS *m/z*: 429,05 [M+H]⁺.

tert-Butyl 4-(6-clo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)cinnolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

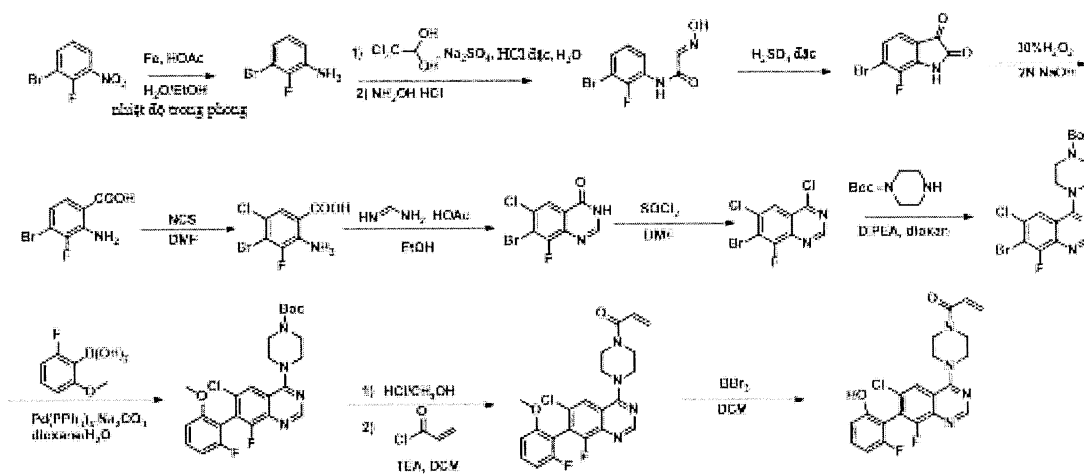
Bổ sung Pd(PPh₃)₄ (37mg, 0,0325mmol) và Na₂CO₃ (136mg, 1,28mmol) vào dung dịch chứa hợp chất tert-butyl 4-(7-bromo-6-clocinnolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (138mg, 0,32mmol) và 5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol (250mg, 0,97mmol) trong 1,4-dioxan (10mL) và nước (2mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (diclometan / metanol = 20:1) để thu được sản phẩm mong muốn (140mg, hiệu suất 91%).

1-(4-(6-clo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)cinnolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Hỗn hợp của 4-(6-clo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)cinnolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (140mg, 0,29mmol) trong HCl/MeOH (20mL, 2,8N) được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không và phần còn lại được hòa tan trong DCM (5mL) và Et₃N (88mg, 0,87mmol). Hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ – 60°C, acryloyl clorua (26mg, 0,29mmol) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được phân chia thành etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn (12mg, hiệu suất 10%) là chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13,18 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,34 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J*=10,8, 16,4 Hz, 1H), 6,20 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,91-3,88 (m, 4H), 3,51 (m, 4H), 2,20 (s, 3H). ESI-MS *m/z*: 433,1 [M+H]⁺.

Ví dụ 30

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(6-clo-8-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



Ví dụ 30 là ví dụ điều chế minh họa theo phương pháp tổng hợp chung O

3-Bromo-2-flobenzenamin

Bột sắt (9,14g, 163mmol) được bổ sung theo từng phần vào hỗn hợp của 1-bromo-2-flo-3-nitrobenzen (13,75g, 62,76mmol), HOAc (26,36g, 439mmol), EtOH (150mL) và H₂O (60mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ và sau đó, được trung hòa bằng dung dịch NaOH (5N). Sau đó, chiết hỗn hợp bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (ete dầu mỏ / etyl axetat = 10 : 1) để thu được sản phẩm mong muốn (7,77g, hiệu suất 65%) là dầu màu nâu.

N-(3-Bromo-2-flophenyl)-2-(hydroxyimino)axetamit

Hỗn hợp của 2,2,2-tricloetan-1,1-diol (8,09g, 49,33mmol) và Na₂SO₄ (53g, 370mmol) được hòa tan trong nước và được làm ấm lên nhiệt độ 35°C. Bổ sung 3-bromo-2-flobenzenamin (7,77g, 41,11mmol) trong nước vào hỗn hợp, tiếp theo bằng dung dịch nước HCl 35% (4,6mL) và hydroxylamin hydroclorua (9,08g, 131,6mmol). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 16 giờ và chất kết tủa màu vàng được tạo ra. Hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được tập hợp bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong không khí để thu được sản phẩm mong muốn (6,5g, hiệu suất 61%).

6-Bromo-7-floindolin-2,3-dion

Bổ sung N-(3-bromo-2-flophenyl)-2-(hydroxyimino)axetamit (1,82g, 7,03mmol) vào axit sulfuric đặc (20mL) ở nhiệt độ 60°C. Nhiệt độ được gia tăng lên đến 90°C và được duy trì trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và được rót vào trong nước đá. Chất kết tủa màu vàng được tập hợp bằng cách lọc và làm khô để thu được sản phẩm mong muốn (1,41g, hiệu suất 82%).
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,75 (s, 1H), 7,39 (dd, *J* = 5,7, 7,9 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H).

Axit 2-Amino-4-bromo-3-flobenzoic

Bổ sung dung dịch H₂O₂ (30%, 3mL) vào dung dịch chứa hợp chất 6-bromo-7-floindolin-2,3-dion (1,41g, 5,80mmol) trong 2N NaOH (15mL) ở nhiệt độ 0°C và hỗn

hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ, hỗn hợp được rót vào trong nước đá, và dung dịch được axit hóa bằng dung dịch HCl đặc. Chất kết tủa được tập hợp bằng cách lọc và làm khô trong không khí để thu được sản phẩm mong muốn (1,2g, hiệu suất 89%) là chất rắn màu trắng.

Axit 2-Amino-4-bromo-5-clo-3-flobenzoic

Bổ sung NCS (134mg, 1mmol) vào dung dịch chứa hợp chất axit 2-amino-4-bromo-3-flobenzoic (234mg, 1,00mmol) trong DMF (10mL) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước đá. Chất kết tủa được tập hợp bằng cách lọc, được rửa bằng nước và dried để thu được sản phẩm mong muốn (209mg, hiệu suất 78%) là chất rắn màu trắng. ESI-MS m/z : 269,8 $[M + H]^+$.

7-Bromo-6-clo-8-floquinazolin-4(3H)-on

Bổ sung formamidin axetat (4,92g, 47,76mmol) vào dung dịch chứa hợp chất axit 2-amino-4-bromo-5-clo-3-flobenzoic (1,07g, 3,98mmol) trong EtOH (15mL) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 16 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó, cô trong chân không. Phần còn lại được phân chia thành etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (diclometan / metanol = 100 : 1 to 50 : 1) để thu được sản phẩm mong muốn (600mg, hiệu suất 55%) là chất rắn màu trắng. ESI-MS m/z : 278,9 $[M + H]^+$.

7-Bromo-4,6-diclo-8-floquinazolin

Hỗn hợp của 7-bromo-6-clo-8-floquinazolin-4(3H)-on (600mg, 2,16mmol), $SOCl_2$ (30mL) và DMF (3 drops) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 16 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó, cô trong chân không để thu được sản phẩm thô (639mg), sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

tert-Butyl 4-(7-bromo-6-clo-8-floquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Bổ sung tert-butyl piperazin-1-cacboxylat (1,21g, 6,48mmol) và DIPEA (1,39g,

10,8mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 7-bromo-4,6-diclo-8-floquinazolin (639mg, 2,16mmol) trong 1,4-dioxan (20mL), ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 3 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Phần còn lại được phân chia thành etyl axetat và dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (diclometan / metanol = 100 :1) để thu được sản phẩm mong muốn (950mg, hiệu suất 98%) là chất rắn màu vàng. ESI-MS *m/z*: 446,1 [M + H]⁺.

tert-Butyl 4-(6-clo-8-flo-7-(2-flo-6-metoxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Hỗn hợp của tert-butyl 4-(7-bromo-6-clo-8-floquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (45mg, 0,1mmol), axit 2-flo-6-metoxyphenylboronic (85mg, 0,5mmol), Pd(PPh₃)₄ (6mg, 0,05mmol) và Na₂CO₃ (53mg, 0,5mmol) trong 1,4-dioxan/H₂O (8mL/2mL) được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong môi trường khí argon trong thời gian 16 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (diclometan / metanol = 100 :1) để thu được sản phẩm mong muốn (46mg, hiệu suất 92%) là chất rắn màu vàng. ESI-MS *m/z*: 491,2 [M + H]⁺.

1-(4-(6-clo-8-flo-7-(2-flo-6-metoxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Hỗn hợp của tert-butyl 4-(6-clo-8-flo-7-(2-flo-6-metoxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (136mg, 0,277mmol) và HCl trong MeOH (6mL, 2,8N) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (118mg) là chất rắn màu vàng, chất rắn này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bổ sung acryloyl clorua (30mg, 0,33mmol) vào hỗn hợp của hợp chất thô 6-clo-8-flo-7-(2-flo-6-metoxyphenyl)-4-(piperazin-1-yl)quinazolin thu được ở trên (118mg, 0,277mmol) trong Et₃N (140mg, 1,38mmol) và diclometan (15mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được làm dừng bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, và sau đó, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được

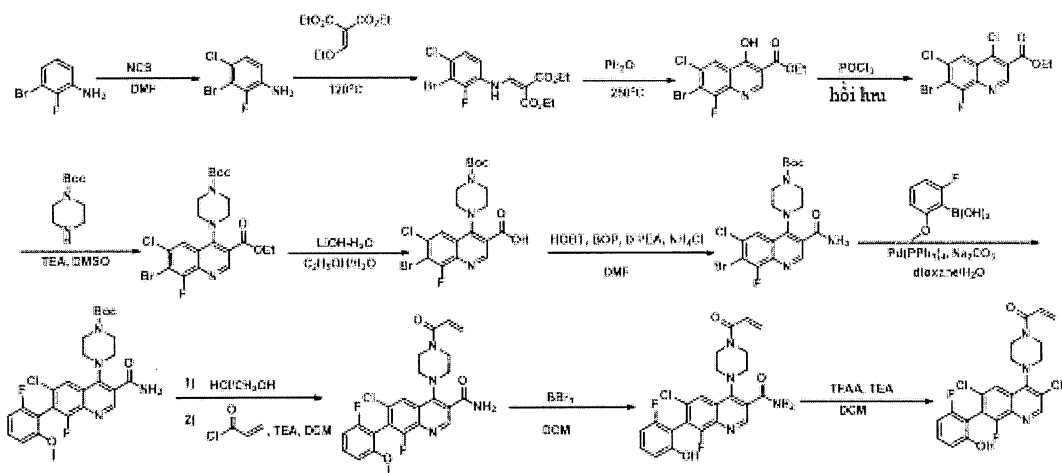
rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (diclometan / metanol = 80:1) để tạo ra sản phẩm mong muốn (61mg, hiệu suất 49%) là chất rắn.

1-(4-(6-clo-8-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Bổ sung BBr_3 (343mg, 1,37mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 1-(4-(6-clo-8-flo-7-(2-flo-6-metoxyphephenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (61mg, 0,137mmol) trong diclometan (10mL) ở nhiệt độ -78°C trong khí quyển nitơ, và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được làm dừng bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa ở nhiệt độ -30°C và sau đó, chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp pre-TLC để thu được sản phẩm mong muốn (45mg, hiệu suất 76%) là chất rắn. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,30 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 6,80-6,87 (m, 3H), 6,16-6,20 (m, 1H), 5,73-5,76 (m, 1H), 3,77-3,93 (m, 8H). ESI-MS m/z : 431,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 31

Tổng hợp hợp chất 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-8-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)quinolin-3-cacbonitril



Ví dụ 31 là ví dụ điều chế minh họa theo phương pháp tổng hợp chung P

3-Bromo-4-clo-2-flobenzenamin

Bổ sung NCS (1,4g, 10,5mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 3-bromo-2-flobenzenamin (1,9g, 10mmol) trong DMF (10mL) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước đá và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (ete dầu mỏ / etyl axetat = 30 : 1) để thu được sản phẩm mong muốn (1,15g, hiệu suất 51%) là chất rắn. ESI-MS m/z : 225,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Diethyl 2-((3-bromo-4-clo-2-flophenylamino)metylen)malonat

Hỗn hợp của 3-bromo-4-clo-2-flobenzenamin (2,3g, 10,2mmol) và diethyl 2-(etoxymetylen)malonat (2,42g, 11,22mmol) được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 3 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, và sau đó, bổ sung ete dầu mỏ vào hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Chất kết tủa được tập hợp bằng cách lọc và làm khô để thu được sản phẩm mong muốn (2,76g, hiệu suất 68,7%) là chất rắn. ESI-MS m/z : 395,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

etyl 7-bromo-6-clo-8-flo-4-hydroxyquinolin-3-cacboxylat

Diethyl 2-((3-bromo-4-clo-2-flophenylamino)metylen)malonat (2,76g, 6,99mmol) được tạo huyền phù trong Ph_2O (20mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 250°C trong thời gian 2 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó, 100mL ete dầu mỏ được bổ sung vào hỗn hợp. Chất rắn màu trắng được tập hợp bằng cách lọc và được rửa bằng ete dầu mỏ (100mL) để thu được sản phẩm mong muốn (1,85g, hiệu suất 76%) là chất rắn. ESI-MS m/z : 349,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

etyl 7-bromo-4,6-diclo-8-floquinolin-3-cacboxylat

Hỗn hợp của etyl 7-bromo-6-clo-8-flo-4-hydroxyquinolin-3-cacboxylat (1,85g, 5,31mmol) và POCl_3 (10mL) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không để thu được sản phẩm thô (1,41g).

etyl 4-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)-7-bromo-6-clo-8-floquinolin-3-

cacboxylat

Hỗn hợp của ethyl 7-bromo-4,6-diclo-8-floquinolin-3-cacboxylat (1,41g, 3,84mmol), tert-butyl piperazin-1-cacboxylat (1,43g, 7,68mmol), Et₃N (1,55g, 15,36mmol) và DMSO (20mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong môi trường khí argon trong thời gian 2 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và rót vào trong nước đá. Chiết hỗn hợp bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (ete dầu mỏ / ethyl axetat = 3 : 1) để thu được sản phẩm mong muốn (1,96g, hiệu suất 98%) là chất rắn. ESI-MS *m/z*: 518,1 [M + H]⁺.

Axit 4-(4-(tert-Butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)-7-bromo-6-clo-8-floquinolin-3-cacboxylic

Bổ sung LiOH.H₂O (126mg, 3mmol) vào dung dịch chứa hợp chất ethyl 4-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)-7-bromo-6-clo-8-floquinolin-3-cacboxylat (517mg, 1mmol) trong EtOH/H₂O (16mL/8mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ và được rót vào trong nước đá. Hỗn hợp được axit hóa bằng dung dịch 1N HCl và được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (489mg, hiệu suất 100%) là chất rắn. ESI-MS *m/z*: 489,1 [M + H]⁺.

tert-Butyl 4-(7-bromo-3-cacbamoyl-6-clo-8-floquinolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Bổ sung BOP (393mg, 0,89mmol) vào hỗn hợp của axit 4-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)-7-bromo-6-clo-8-floquinolin-3-cacboxylic (290mg, 0,59mmol), HOBt (121mg, 0,89mmol), NH₄Cl (63mg, 1,18mmol), DIPEA (306mg, 2,37mmol) trong DMF (16mL) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước đá và được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (diclometan / metanol = 15:1) để thu được sản phẩm mong muốn (160mg, hiệu suất 55%) là chất rắn màu trắng. ESI-MS *m/z*: 533,2 [M + H]⁺.

tert-Butyl 4-(3-cacbamoyl-6-clo-8-flo-7-(2-flo-6-metoxyphenyl)quinolin-4-

yl)piperazin-1-carboxylat

Hỗn hợp của tert-butyl-4-(7-bromo-3-cacbamoyl-6-clo-8-floquinolin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (100mg, 0,21mmol), axit 2-flo-6-metoxypheylboronic (174mg, 1,025mmol), Pd(PPh₃)₄ (12mg, 0,01mmol) và Na₂CO₃ (109mg, 1,02mmol) trong 1,4-dioxan/H₂O (12 mL/3mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong môi trường khí argon trong thời gian 16 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp pre-TLC để thu được sản phẩm mong muốn (71mg, hiệu suất 65%) là chất rắn màu trắng.

4-(4-Acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-8-flo-7-(2-flo-6-metoxypheyl)quinolin-3-carboxamit

Hỗn hợp của tert-butyl 4-(3-cacbamoyl-6-clo-8-flo-7-(2-flo-6-metoxypheyl)quinolin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (71mg, 0,13mmol) và HCl trong MeOH (8mL, 2,8N) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được hợp chất thô 6-clo-8-flo-7-(2-flo-6-metoxypheyl)-4-(piperazin-1-yl)quinolin-3-carboxamit hydroclorua.

Hợp chất thô thu được ở trên được hòa tan trong Et₃N (40mg, 0,40mmol) và diclometan (15mL) và được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, acryloyl clorua (14mg, 0,16mmol) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, và sau đó, chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp pre-TLC để thu được sản phẩm mong muốn (62mg, hiệu suất 95%) là chất rắn màu trắng. ESI-MS *m/z*: 487,2 [M + H]⁺.

4-(4-Acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-8-flo-7-(2-flo-6-hydroxypheyl)quinolin-3-carboxamit

Bổ sung BBr₃ (317mg, 1,27mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-8-flo-7-(2-flo-6-metoxypheyl)quinolin-3-carboxamit (62mg, 0,13mmol) trong diclometan (10mL) ở nhiệt độ -78°C trong khí quyển nitơ, và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Làm dừng hỗn

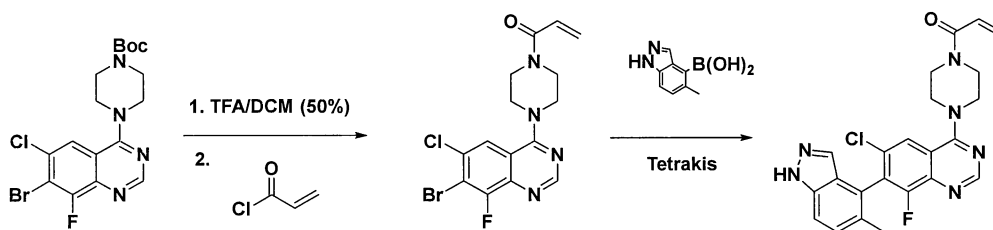
hợp phản ứng bằng NaHCO_3 bão hòa ở nhiệt độ -30°C , và dung dịch nước được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (60mg, hiệu suất 100%).

4-(4-Acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-8-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)quinolin-3-cacbonitril

Bổ sung TFAA (80mg, 0,38mmol) vào hỗn hợp của 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-8-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)quinolin-3-cacboxamit, TEA (64mg, 0,635mmol) trong diclometan (10mL) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ và sau đó, được rót vào trong dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp pre-TLC để thu được sản phẩm mong muốn (15mg, hiệu suất 26%) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,33 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 0,4$, 1H), 7,35-7,41 (m, 1H), 6,81-6,94 (m, 3H), 6,17-6,22 (m, 1H), 5,74-5,77 (m, 1H), 3,85-3,89 (m, 4H), 3,73 (m, 4H). ESI-MS m/z : 455,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 32

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(6-clo-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



Ví dụ 32 là ví dụ điều chế minh họa theo phương pháp tổng hợp chung Q

1-(4-(7-Bromo-6-clo-8-floquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

tert-Butyl 4-(7-bromo-6-clo-8-floquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (300mg, 0,67mmol) được hòa tan trong TFA và DCM (50% TFA, 5mL) và hỗn hợp tạo

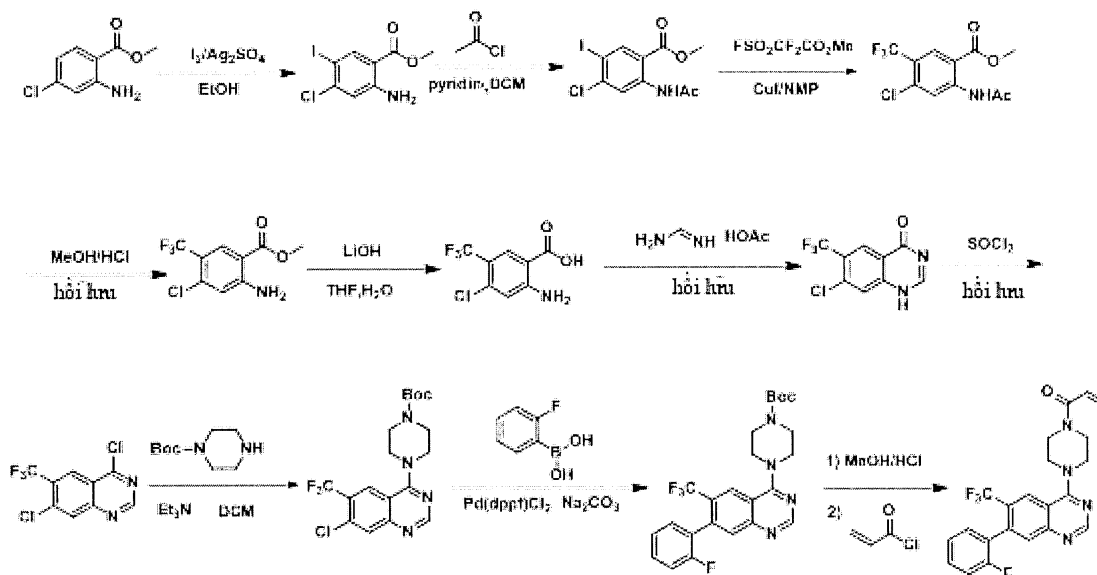
ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp được cô trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong DCM và được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO_4 , lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong DCM ở nhiệt độ 0°C , iPr_2NEt (262mg, 2 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp, tiếp theo bằng acryloyl clorua (122mg, 1,35mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp được cô trong chân không, và phần còn lại được tinh chế bằng hệ Isolera One ($\text{MeOH}/\text{DCM} = 0 - 3\%$) để thu được sản phẩm mong muốn (250mg, hiệu suất 93%).

1-(4-(6-clo-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Hỗn hợp của 1-(4-(7-bromo-6-clo-8-floquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (30mg, 0,075mmol), axit (5-metyl-1H-indazol-4-yl)boronic (20mg, 0,113mmol) và Tetrakis (43mg, 0,038mmol) trong đồng dung môi của 1,4-dioxan (3mL) và 1M Na_2CO_3 (0,5mL) được gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp được phân chia thành DCM và nước. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng hệ Isolear One ($\text{MeOH}/\text{DCM} = 0 - 10\%$), tiếp theo bằng phương pháp prep-TLC ($\text{MeOH}/\text{DCM} = 10\%$) để thu được sản phẩm mong muốn (9mg, hiệu suất 26,6%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,86 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,62 (dd, $J = 10,5, 17$ Hz, 1H), 6,40 (dd, $J = 1,5, 17$ Hz, 1H), 5,80 (dd, $J = 1,5, 10,5$ Hz, 1H), 3,78-4,02 (m, 8H), 2,25 (s, 3H). ESI-MS m/z : 451,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 33

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(7-(2-flophenyl)-6-(triflometyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



Ví dụ 33 là ví dụ điều chế minh họa theo phương pháp tổng hợp chung R

Metyl 2-amino-4-clo-5-iodobenzoat

Bổ sung metyl 2-amino-4-clobenzoat (5,0g, 27,0mmol) vào hỗn hợp của I₂ (6,8g, 27,0mmol) và Ag₂SO₄ (8,4g, 27,0mmol) trong EtOH (250mL) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 45 phút. Chất rắn được lọc ra và được rửa bằng diclometan, và phần dịch lọc được cô trong chân không. Phần còn lại được chiết bằng diclometan và được rửa bằng nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (6,4g, hiệu suất 76%) là chất rắn màu trắng. ESI-MS *m/z*: 311,9 [M + H]⁺.

Metyl 2-axetamido-4-clo-5-iodobenzoat

Bổ sung axetyl clorua (2,5g, 0,032mol) vào hỗn hợp của metyl 2-amino-4-clo-5-iodobenzoat (8,4g, 0,027mol), pyridin (6,4g, 0,081mol) trong diclometan (250mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:5) để thu được sản phẩm mong muốn (7,6g, hiệu suất 80%). ESI-MS *m/z*: 353,9 [M + H]⁺.

Metyl 2-amino-4-clo-5-(triflometyl)benzoat

Bổ sung CuI (0,4g, 2,12mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất metyl 2-axetamido-4-clo-5-iodobenzoat (2,5g, 7,08mmol) và metyl 2,2-diflo-2-(flosulfonyl)axetat (2,72g, 14,2mmol) trong NMP (30mL) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được làm dừng bằng nước và phân chia thành nước và etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:5) để thu được sản phẩm mong muốn (1,8g, hiệu suất 90%) là dầu màu vàng nhạt. ESI-MS *m/z*: 296,4 [M+H]⁺.

Metyl 2-amino-4-clo-5-(triflometyl)benzoat

Hỗn hợp của metyl 2-amino-4-clo-5-(triflometyl)benzoat (800mg, 2,71mmol) trong HCl/MeOH (2,85mol/L, 10mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Axit 2-Amino-4-clo-5-(triflometyl)benzoic

Bổ sung LiOH.H₂O (408mg, 10,21mmol) vào hỗn hợp của metyl 2-amino-4-clo-5-(triflometyl)benzoat (600mg, 2,55mmol) trong THF (10mL) và nước (2,5mL) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng H₂O, được axit hóa bằng HCl để hiệu chỉnh độ pH tới 4 và sau đó, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (500mg, hiệu suất 82%) là chất rắn.

7-clo-6-(triflometyl)quinazolin-4-ol

Hỗn hợp của axit 2-amino-4-clo-5-(triflometyl)benzoic (500mg, 2,09mmol) và formamidin axetat (430mg, 4,18mmol) trong 2-etoxyetanol (15mL) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô để thu được sản phẩm mong muốn (500mg, hiệu suất 96%), sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. ESI-MS *m/z*: 249,3 [M+H]⁺.

4,7-Diclo-6-(triflometyl)quinazolin

Bổ sung DMF (1 giọt) vào huyền phù chứa 7-clo-6-(triflometyl)quinazolin-4-ol (500mg, 0,016mol) trong SOCl_2 (20mL) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

tert-Butyl 4-(7-clo-6-(triflometyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat.

Bổ sung tert-butyl piperazin-1-cacboxylat (3,07g, 16,5mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 4,7-diclo-6-(triflometyl)quinazolin (500mg, 1,88mmol) và Et_3N (3,33g, 33mmol) trong diclometan (20mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (50% etyl axetat/ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn (650mg, hiệu suất 83%) là chất rắn màu vàng. ESI-MS m/z : 417,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

tert-Butyl 4-(6-(triflometyl)-7-(2-flophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

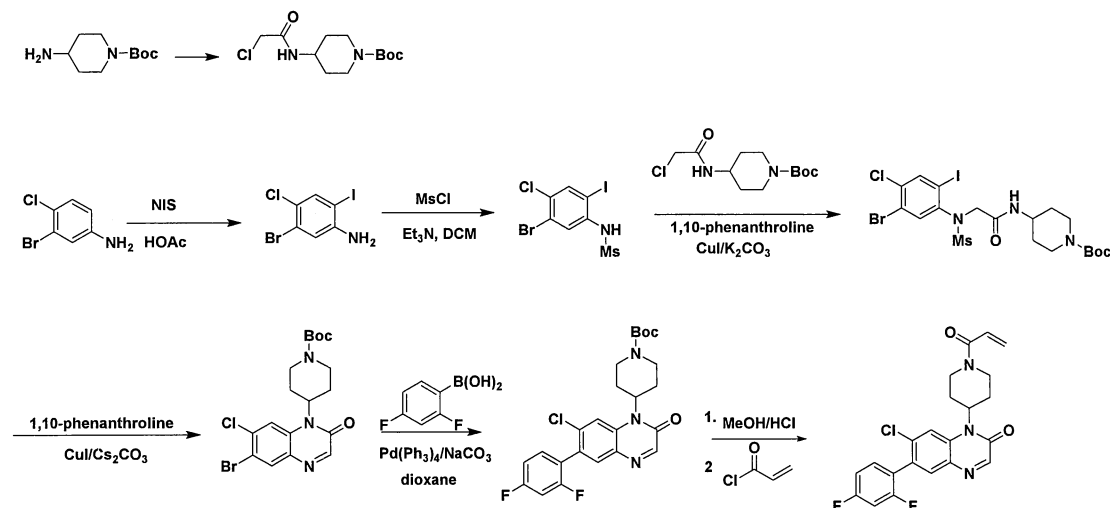
Hỗn hợp của 4-(7-clo-6-(triflometyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (200mg, 0,48mmol), axit 2-flophenylboronic (132,6mg, 0,96mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (35mg, 0,048mmol), Na_2CO_3 (254mg, 2,4mmol) trong dioxan (20mL) và nước (2mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong điều kiện argon trong thời gian 16 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (50% etyl axetat / ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn (100mg, hiệu suất 44%) là chất rắn màu trắng.

1-(4-(6-(Triflometyl)-7-(2-flophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Hợp chất nêu ở phần đề mục được điều chế từ hợp chất tert-butyl 4-(6-(triflometyl)-7-(2-flophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat theo phương thức mô tả trong bước 5 và 6 trong Ví dụ 1. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,74 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,87-6,80 (dd, $J = 11,0, 16,4$ Hz, 1H), 6,21 (dd, $J = 2,4, 16,8$ Hz, 1H), 5,77 (dd, $J = 2,1, 10,0$ Hz, 1H), 4,06-4,00 (m, 4H), 3,05-3,77 (m, 4H). ESI-MS m/z : 431,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 34

Tổng hợp hợp chất 1-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-7-clo-6-(2,4-diflophenyl)quinoxalin-2(1H)-on



Ví dụ 34 là ví dụ điều chế minh họa theo phương pháp tổng hợp chung S

tert-Butyl 4-(2-cloaxetamido)piperidin-1-cacboxylat

2-cloaxetyl clorua (3,4g, 30mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp của tert-butyl 4-aminopiperidin-1-cacboxylat (5g, 25mmol), Et₃N (4,5mL, 32,3mmol) trong diclometan (50mL) ở nhiệt độ 0°C. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và tiếp tục khuấy cho tới khi hoàn thành sự chuyển đổi. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (20-50% etyl axetat / ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn (4g, hiệu suất 57,8%).

5-Bromo-4-clo-2-iodobenzenamin

Bổ sung NIS (19,6g, 87,1mmol) vào hỗn hợp của 3-bromo-4-clobenzenamin (15g, 72,6mmol) trong HOAc (100mL), và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp được làm dừng bằng nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel

(5% ete dầu mỏ/etyl axetat) để thu được sản phẩm mong muốn (5,2g, hiệu suất 21,6%).

N-(5-Bromo-4-clo-2-iodophenyl)metansulfonamit

Metansulfonyl clorua (2,2g, 18,8mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp của 5-bromo-4-clo-2-iodobenzenamin (5,2g, 15,6mmol), Et_3N (4,7g, 46,8mmol) trong diclometan (60mL) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 giờ. Hỗn hợp được làm dừng bằng nước, và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (10% ete dầu mỏ/etyl axetat) để thu được sản phẩm mong muốn (5g, hiệu suất 78,1%).

tert-Butyl 4-(2-(N-(5-bromo-4-clo-2-iodophenyl)metylsulfonamido)axetamido)piperidin-1-cacboxylat

Hỗn hợp của 5-bromo-4-clo-2-iodo-N-metansulfonybenzenamin (1,6g, 3,9mmol), tert-butyl 4-(2-cloaxetamido)piperidin-1-cacboxylat (1,08g, 3,9mmol), CuI (74mg, 0,39mmol), 1,10-phenantrolin (141mg, 0,78mmol), K_2CO_3 (1,1g, 7,58mmol) trong dioxan (20mL) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong điều kiện argon trong thời gian 12 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, làm dừng bằng nước, và sau đó, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (30% ete dầu mỏ/etyl axetat) để thu được sản phẩm mong muốn (1,5g, hiệu suất 59%).

tert-Butyl 4-(6-bromo-7-clo-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)piperidin-1-cacboxylat

Hỗn hợp của tert-butyl 4-(2-(N-(5-bromo-4-clo-2-iodophenyl)metylsulfonamido)axetamido)piperidin-1-cacboxylat (1,5g, 2,31mmol), CuI (44mg, 0,231mmol), 1,10-phenantrolin (83mg, 0,462mmol), Cs_2CO_3 (1,9g, 5,78mmol) trong dioxan (10mL) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong điều kiện argon trong thời gian 12 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, làm dừng bằng nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (30% ete dầu mỏ/etyl axetat) để thu được sản phẩm mong

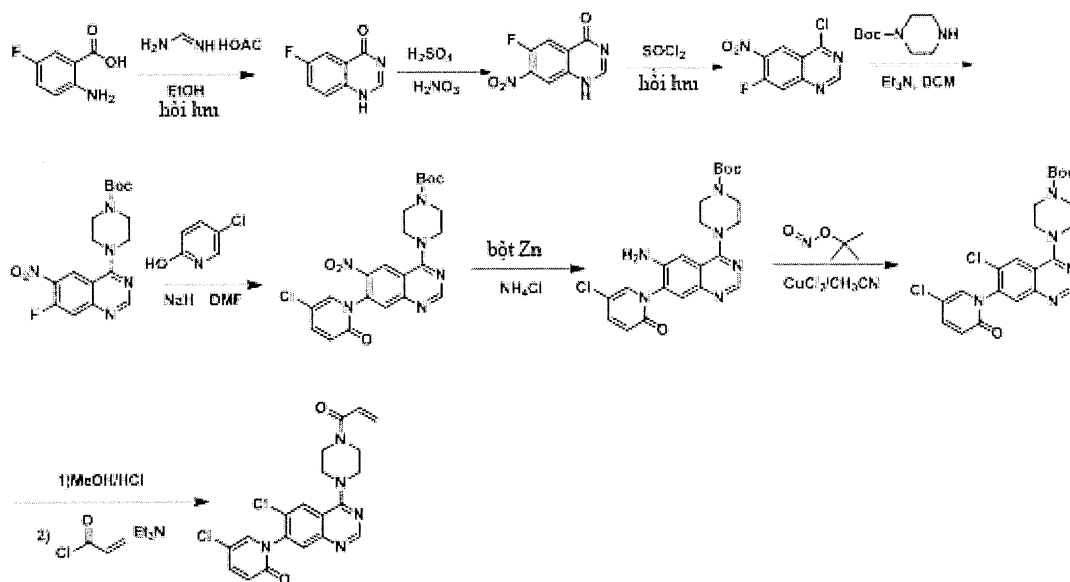
muôn (55mg, hiệu suất 5,4%).

1-(1-Acryloylpiperidin-4-yl)-7-clo-6-(2,4-diflophenyl)quinoxalin-2(1H)-on

Hợp chất nêu ở phần đề mục được điều chế từ hợp chất tert-butyl 4-(6-bromo-7-clo-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)piperidin-1-carboxylat trong 3 bước theo phương thức mô tả trong Ví dụ 2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8,24 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 2H), 6,71-6,64 (m, 1H), 6,38 (dd, J = 2, 16,8 Hz, 1H), 5,74 (dd, J = 2,0, 10,8 Hz, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,84 (m, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,66 (m, 1H) ESI-MS m/z : 430,3 $[\text{M}+1]^+$.

Ví dụ 35

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-cloquinazolin-7-yl)-5-clopyridin-2(1H)-on



Ví dụ 35 là ví dụ điều chế minh họa theo phương pháp tổng hợp chung T

6-floquinazolin-4(1H)-on

Hỗn hợp của axit 2-amino-5-flobenzoic (8,0g, 51,6mmol) và formamidin axetat (10,6g, 103mmol) trong EtOH (150mL) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ

được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (7,8g, hiệu suất 92%), sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

6-flo-7-nitroquinazolin-4(1H)-on

Bổ sung 6-floquinazolin-4(1H)-on (4,3g, 26,2mmol) vào hỗn hợp của H_2SO_4 đặc (10mL) và HNO_3 bốc khói (5mL) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó, khuấy ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và được rót vào trong nước đá. Chất kết tủa được tập hợp bằng cách lọc và làm khô để thu được sản phẩm mong muốn (2,3g, hiệu suất 42,6%) là chất rắn màu vàng. ESI-MS m/z : 210,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-clo-7-flo-6-nitroquinazolin

Huyền phù chứa 6-flo-7-nitroquinazolin-4(1H)-on (2,3g, 0,011mol) trong SOCl_2 (10mL) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, và cô trong chân không để thu được sản phẩm thô (2,5g), sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

tert-Butyl 4-(7-flo-6-nitroquinazolin-4-yl)piperazin-1-carboxylat

Bổ sung tert-butyl piperazin-1-carboxylat (3,07g, 16,5mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 4-clo-7-flo-6-nitroquinazolin (2,5g, 11,0mmol) trong diclometan (50mL) và Et_3N (3,33g, 33mmol) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (50% etyl axetat/ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn (1,8g, hiệu suất 44%) là chất rắn màu vàng. ESI-MS m/z : 378,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

tert-Butyl 4-(7-(5-clo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-6-nitroquinazolin-4-yl)piperazin-1-carboxylat

Bổ sung NaH (55,6mg, 1,39mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 5-clopyridin-2-ol (213mg, 1,39mmol) trong DMF (5mL) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp tạo ra được khuấy trong thời gian 30 phút. Tert-butyl 4-(7-flo-6-nitroquinazolin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (350mg, 0,928mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này và hỗn hợp tạo ra được

khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 1,5 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và phân chia thành nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (5% etyl axetat/ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn (400mg, hiệu suất 88%) là chất rắn màu vàng. ESI-MS *m/z*: 487,2 [M+H]⁺.

tert-Butyl 4-(6-amino-7-(5-clo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-carboxylat

Hỗn hợp của 4-(7-(5-clo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-6-nitroquinazolin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (400mg, 0,818mmol), amoni clorua (520mg, 9,82mmol), bột Zn (265,8mg, 4,09mmol) trong EtOH (20mL) và nước (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng NaHCO₃ và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (30% etyl axetat/ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn (300mg, hiệu suất 80,4%) là chất rắn. ESI-MS *m/z*: 457,2 [M+H]⁺.

tert-Butyl 4-(6-clo-7-(5-clo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-carboxylat

Bổ sung tert-butyl 4-(6-amino-7-(5-clo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (300mg, 0,658mmol) trong CH₃CN (5mL) vào hỗn hợp của tert-Butyl nitrit (135,5mg, 1,32mmol) và đồng clorua (280mg, 1,65mmol) trong CH₃CN (10mL), và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được phân chia thành nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (50% etyl axetat/ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn (110mg, hiệu suất 38%).

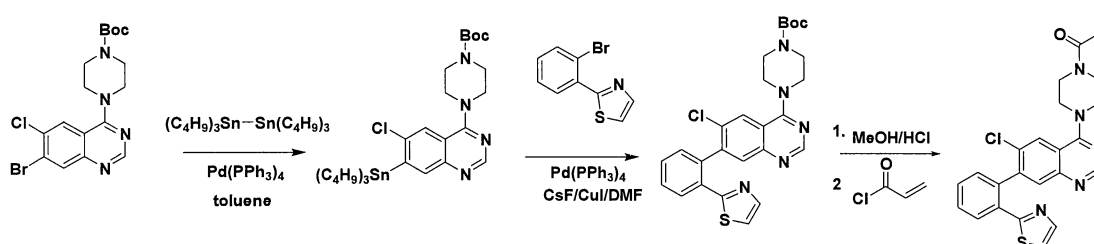
1-(4-(4-Acryloylpiperazin-1-yl)-6-cloquinazolin-7-yl)-5-clopyridin-2(1H)-on

Hợp chất nêu ở phần đề mục được điều chế từ hợp chất tert-butyl 4-(6-clo-7-(5-clo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-carboxylat theo phương thức mô tả trong bước 5 và 6 trong Ví dụ 1. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,71 (s, 1H),

8,29 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 6,87-6,80 (dd, $J = 12,0, 12,0$ Hz, 1H), 6,46 (dd, $J = 8,0, 1H$), 6,20 (d, $J = 2,6, 16,8$ Hz, 1H), 5,76 (dd, $J = 2,2, 10,0$ Hz, 1H), 3,91-3,77 (m, 8H). ESI-MS m/z : 430,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 36

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(6-clo-7-(2-(thiazol-2-yl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



Ví dụ 36 là ví dụ điều chế minh họa theo phương pháp tổng hợp chung U

tert-Butyl 4-(7-(tributylstannyl)-6-cloquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Hỗn hợp của tert-butyl 4-(7-bromo-6-cloquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (1,5g, 3,51mmol), 1,1,1,2,2,2-hexabutyldistanan (2,6g, 4,56mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (203mg, 0,18mmol) trong toluen (40mL) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong điều kiện argon trong thời gian 16 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, làm dừng bằng nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (40% ete dầu mỏ/etyl axetat) để thu được sản phẩm mong muốn (542mg, hiệu suất 24%).

tert-Butyl 4-(6-clo-7-(2-(thiazol-2-yl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Hỗn hợp của tert-butyl 4-(7-(tributylstannyl)-6-cloquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (150mg, 0,24mmol), 2-(2-bromophenyl)thiazol (68mg, 0,28mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (28mg, 0,024mmol), CsF (73mg, 0,48mmol) và CuI (9mg, 0,048mmol) trong DMF (10mL) được khuấy ở nhiệt độ $80^\circ C$ trong điều kiện argon trong thời gian 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, được làm dừng bằng nước, chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng

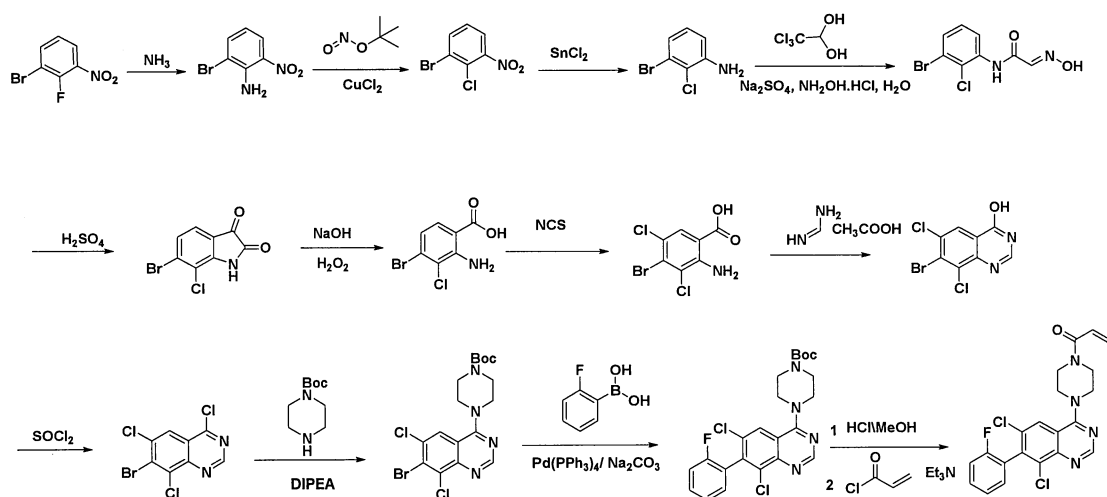
Na₂SO₄ và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (diclometan/metanol = 25:1) để thu được sản phẩm mong muốn (38mg, hiệu suất 31,1%).

1-(4-(6-clo-7-(2-(thiazol-2-yl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Hỗn hợp của 4-(6-clo-7-(2-(thiazol-2-yl)phenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (38mg, 0,075mmol) trong HCl/MeOH (2,86M, 5mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan (5mL) ở nhiệt độ trong phòng, acryloyl clorua (8mg, 0,090mmol) và Et₃N (23mg, 0,225mmol) được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được phân chia thành diclometan và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (diclometan/metanol = 20:1) để thu được sản phẩm mong muốn (8mg, hiệu suất 23%, 2 bước). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,69 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,67-7,60 (m, 3H), 7,43-7,41 (m, 1H), 6,87-6,81 (m, 1H), 6,18 (dd, *J* = 2,0, 16,8 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 2,0, 10,0 Hz, 1H), 3,92-3,78 (m, 8H). ESI-MS *m/z*: 462,3 [M+1]⁺.

Ví dụ 37

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(6,8-diclo-7-(2-flophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



Ví dụ 37 là ví dụ điều chế minh họa theo phương pháp tổng hợp chung V

2-Bromo-6-nitroanilin

Hỗn hợp của 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenzen (6,0g, 27,27mmol) và NH_3 trong CH_3OH (7M, 20mL) được khuấy trong một ống gắn kín ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được hòa tan trong H_2O , và sau đó, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:100) để thu được sản phẩm là chất rắn màu vàng (5,4g, hiệu suất 91,3%).

1-Bromo-2-clo-3-nitrobenzen

Hỗn hợp của 2-bromo-6-nitroanilin (3,0g, 13,84mmol), tert-butyl nitrit (2,85 g 27,68mmol) và CuCl_2 (3,7g, 27,68mmol) trong CH_3CN (60mL) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong điều kiện argon trong thời gian 1 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, làm dừng bằng H_2O , và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:100) để tạo ra sản phẩm là chất rắn màu trắng nhạt (2,7g, hiệu suất 82,7%).

3-Bromo-2-cloanilin

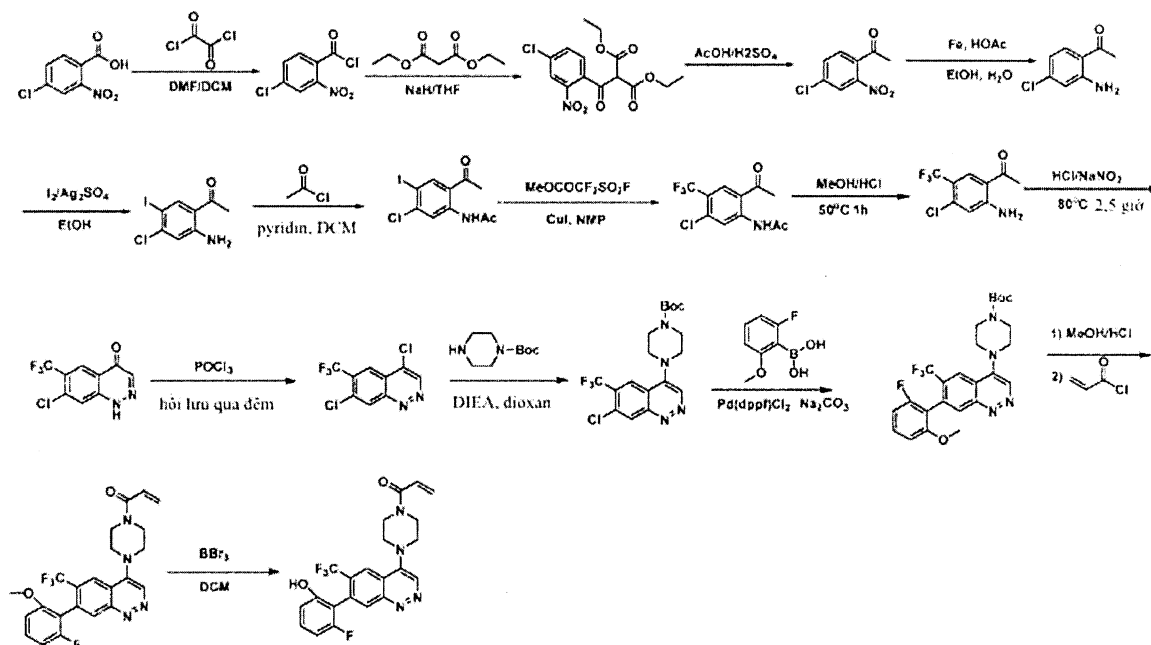
Hỗn hợp của 1-bromo-2-clo-3-nitrobenzen (2,7g, 11,44mmol) và SnCl_2 (12,97g, 57,20mmol) trong $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (60mL) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, làm dừng bằng H_2O , và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:50) để tạo ra sản phẩm là chất rắn màu trắng nhạt (1,3g, hiệu suất 55,2%).

1-(4-(6,8-Diclo-7-(2-flophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Hợp chất nêu ở phần đề mục được điều chế từ 3-bromo-2-cloanilin theo phương thức mô tả trong Ví dụ 30. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,76 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 3H), 6,83 (dd, $J = 10,4, 16,8$, 1H), 6,18 (dd, $J = 2,4, 16,8$, 1H), 5,75 (dd, $J = 2,4, 10,4$, 1H), 3,93-3,76 (m, 8H). ESI-MS m/z : 430,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Hợp chất nêu ở phần đề mục được điều chế từ metyl 2-amino-4-clo-3-flobenzoat theo phương thức mô tả trong Ví dụ 32. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ: 8,78 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,49-7,37 (m, 3H), 6,87-6,80 (dd, *J* = 11,0, 16,4 Hz, 1H), 6,21-6,16 (dd, *J* = 2,4, 16,8 Hz, 1H), 5,775,73 (dd, *J* = 2,1, 10,0 Hz, 1H), 4,06-4,00 (m, 4H), 3,85-3,72 (m, 4H). ESI-MS *m/z*: 449,2 [M+H]⁺.

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-6-(trifluoromethyl)cinnolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



1-(4-clo-2-nitrophenyl)etanon

-284-

THF (250mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút và sau đó, khuấy ở nhiệt độ hồi lưu 2 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không tới trạng thái khô để thu được 4-clo-2-nitrobenzoyl clorua.

NaH (3,6g, 90mmol) được bổ sung theo các phần vào dung dịch chứa hợp chất diethyl malonat (12,0g, 75mmol) trong THF (250mL), và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Dung dịch chứa hợp chất 4-clo-2-nitrobenzoyl clorua trong THF (100mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và sau đó, khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được làm dừng bằng nước và phân chia thành nước và etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong AcOH (25mL) và 20% H_2SO_4 (25mL) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 6 giờ. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat, rửa bằng nước muối, nước và NaHCO_3 dung dịch. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:5) để thu được sản phẩm mong muốn (5,0g, hiệu suất 33%) là chất rắn màu vàng nhạt.

1-(2-Amino-4-clophenyl)etanon

Hỗn hợp của metyl 1-(4-clo-2-nitrophenyl)etanon (5,0g, 25mmol) và Fe (5,6g, 100mmol) trong CH_3COOH (50mL) và H_2O (50mL) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 16 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và làm dừng bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:4) để thu được sản phẩm mong muốn (3,8g, hiệu suất 89%) là chất rắn màu vàng.

1-(2-Amino-4-clo-5-iodophenyl)etanon

Bổ sung 1-(2-amino-4-clophenyl)etanon (3,0g, 17,7mmol) vào hỗn hợp của I_2 (4,5g, 17,7mmol) và Ag_2SO_4 (5,5g, 17,7mmol) trong EtOH (100mL), và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 45 phút. Chất rắn được lọc và được rửa bằng diclometan, và phần dịch lọc được cô trong chân không. Phần còn lại được

chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (2,0g, hiệu suất 38%) là chất rắn màu trắng. ESI-MS m/z : 295,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

N-(2-Axetyl-5-clo-4-iodophenyl)axetamit

Bổ sung axetyl clorua (634mg, 8,14mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất metyl 2-amino-4-clo-3-flo-5-iodobenzoat (2,0g, 6,8mmol) và pyridin (1,6g, 20,3mmol) trong DCM (50mL) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:5) để thu được sản phẩm mong muốn (1,4g, hiệu suất 61%). ESI-MS m/z : 338,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

N-(2-Axetyl-5-clo-4-(triflometyl)phenyl)axetamit

Bổ sung CuI (235mg, 1,24mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất N-(2-axetyl-5-clo-4-iodophenyl)axetamit (1,4g, 4,2mmol) và metyl 2,2-diflo-2-(flosulfonyl)axetat (1,6g, 8,3mmol) trong NMP (20mL) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được làm dừng bằng nước và phân chia thành nước và etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:5) để thu được sản phẩm mong muốn (1,0g, hiệu suất 87%) là dầu. ESI-MS m/z : 280,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

1-(2-Amino-4-clo-5-(triflometyl)phenyl)etanon

Hỗn hợp của axit 2-axetamido-4-clo-3-flo-5-(triflometyl)benzoic (1,0g, 3,58mmol) trong HCl/MeOH (2,85M, 10mL) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (900mg), sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

7-clo-6-(triflometyl)cinnolin-4(1H)-on

Bổ sung HCl đặc (10mL) vào 1-(2-amino-4-clo-5-(triflometyl)phenyl)etanon (900mg, 3,58mmol). Sau khi hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C , dung dịch

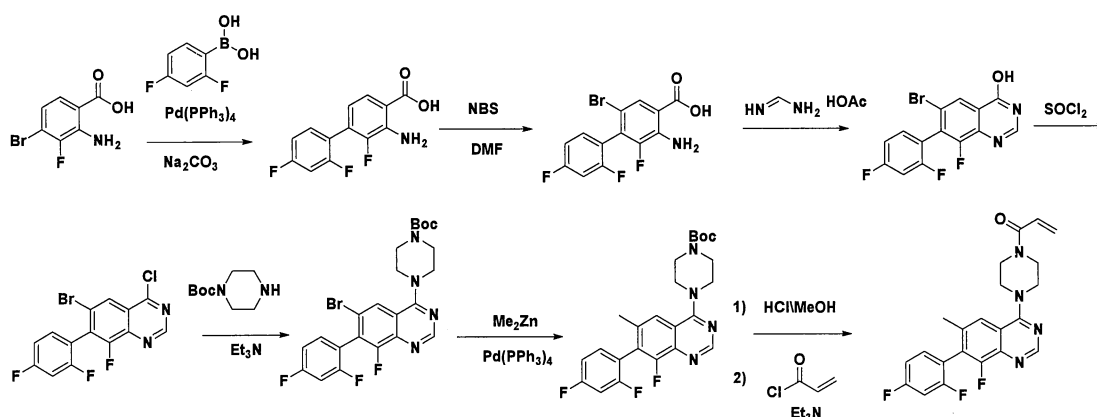
chứa hợp chất natri nitrit (259mg, 3,76mmol) trong nước (2mL) được bổ sung trong thời gian hơn 30 phút. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút và sau đó, khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được làm mát và được rót vào trong nước. Chất rắn được tập hợp bằng cách lọc thu được sản phẩm thô mong muốn (680mg, hiệu suất 77%).

1-(4-(7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-6-(trifluoromethyl)cinnolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Hợp chất nêu ở phần đề mục được điều chế từ 7-clo-6-(trifluoromethyl)cinnolin-4(1H)-on theo phương thức mô tả trong Ví dụ 29. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,06 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,69-6,62 (dd, *J* = 14,0, 12,0 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J* = 2,6, 14,5 Hz, 1H), 5,85 (dd, *J* = 2,2, 10,0 Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 4H), 3,54-3,52 (m, 4H). ESI-MS *m/z*: 447,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 40

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(7-(2,4-difluorophenyl)-8-fluoro-6-methylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



Ví dụ 40 là ví dụ điều chế minh họa theo phương pháp tổng hợp chung AJ

Axit 3-Amino-2,2',4'-trifluoro-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylic

Hỗn hợp của axit 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoic (400mg, 1,71mmol), axit (2,4-difluorophenyl)boronic (405mg, 1,5mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (197mg, 0,171mmol) và Na_2CO_3 (725mg, 6,84mmol) trong 1,4-dioxan/ H_2O (10mL/2mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C

trong điều kiện argon trong thời gian 16 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (diclometan / metanol = 20:1) để tạo ra sản phẩm mong muốn (374mg, hiệu suất 81,9%) là chất rắn màu trắng nhạt. ESI-MS m/z : 268,1 $[M + H]^+$.

Axit 3-Amino-6-bromo-2,2',4'-triflo-[1,1'-biphenyl]-4-cacboxylic

Hỗn hợp của axit 3-amino-2,2',4'-triflo-[1,1'-biphenyl]-4-cacboxylic (374mg, 1,4mmol) và NBS (249mg, 1,4mmol) trong DMF (4mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng H₂O, và sau đó, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (Ete dầu mỏ / etyl axetat = 2:1) để tạo ra sản phẩm mong muốn (330mg, hiệu suất 67,9%) là chất rắn màu xám. ESI-MS m/z : 345,9 $[M + H]^+$.

6-Bromo-7-(2,4-diflophenyl)-8-floquinazolin-4-ol

Hỗn hợp của axit 3-amino-6-bromo-2,2',4'-triflo-[1,1'-biphenyl]-4-cacboxylic (330 mg, 0,95mmol) và formimidamit axetat (790mg, 7,6mmol) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 16 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, và làm dừng bằng nước. Chất rắn kết tủa được tập hợp bằng cách lọc và được rửa bằng hỗn hợp của ete dầu mỏ-etyl axetat-MeOH (100:10:5) và được làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (320mg, hiệu suất 94,8%) là chất rắn màu nâu. ESI-MS m/z : 354,9 $[M + H]^+$.

6-Bromo-4-clo-7-(2,4-diflophenyl)-8-floquinazolin

Hỗn hợp của 6-bromo-7-(2,4-diflophenyl)-8-floquinazolin-4-ol (320mg, 0,901mmol), SOCl₂ (3mL) và DMF (cat.) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và sau đó, cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu which được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm

tert-Butyl-4-(6-bromo-7-(2,4-diflophenyl)-8-floquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Bổ sung hợp chất thô 6-bromo-4-clo-7-(2,4-diflophenyl)-8-floquinazolin thu được ở trên vào hỗn hợp của tert-butyl piperazin-1-cacboxylat (344mg, 1,80mmol) và

DIPEA (585mg, 4,50mmol) trong dioxan (10mL). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 16 giờ và sau đó, làm dừng bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Chiết hỗn hợp bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ = 2: 1) để tạo ra sản phẩm mong muốn (410mg, hiệu suất 87%, 2 bước) là chất rắn màu trắng nhạt. ESI-MS m/z : 523,1 [M + H]⁺.

tert-Butyl-4-(7-(2,4-diflophenyl)-8-flo-6-metylquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Bổ sung dimetyl-kẽm (1,147mL, 1,147mmol, 1,0 M trong THF) vào dung dịch chứa hợp chất tert-butyl-4-(6-bromo-7-(2,4-diflophenyl)-8-floquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (200mg, 0,382mmol) và Pd(PPh₃)₄ (44mg, 0,0382mmol) trong THF (4mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và sau đó, khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, làm dừng bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa, và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn (90mg, hiệu suất 51,3%) là chất rắn màu trắng nhạt. ESI-MS m/z : 459,2 [M + H]⁺.

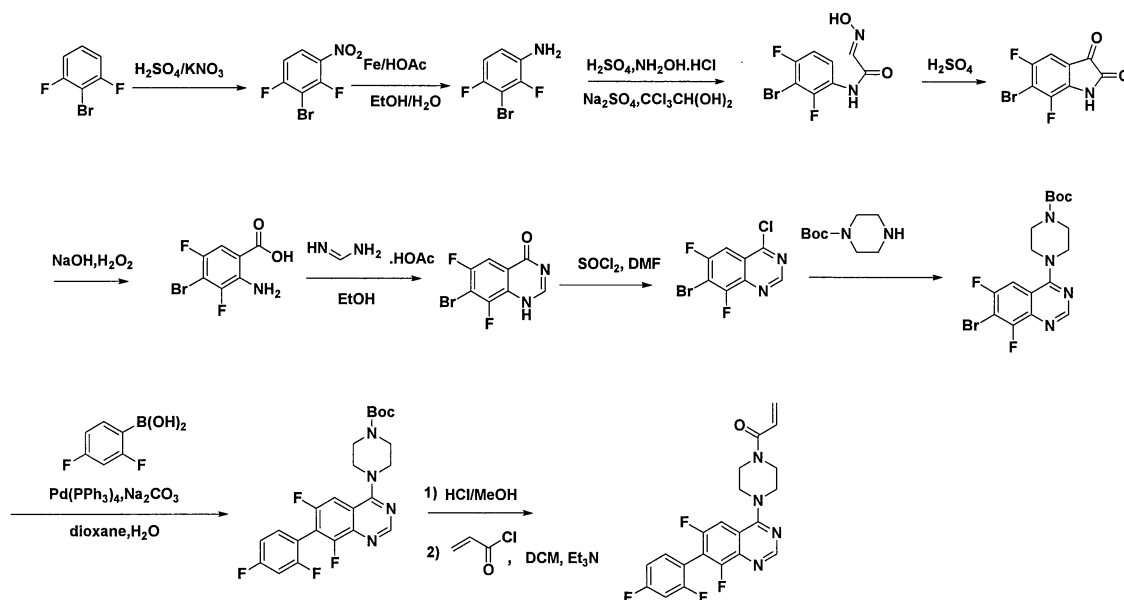
1-(4-(7-(2,4-Diflophenyl)-8-flo-6-metylquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Hợp chất nêu ở phần đề mục được điều chế từ hợp chất tert-butyl-4-(7-(2,4-diflophenyl)-8-flo-6-metylquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat trong 2 bước theo phương thức mô tả trong Ví dụ 2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,67 (s,1H), 7,83 (s,1H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 6,84 (dd, *J* = 10,4, 16,8, 1H), 6,18 (dd, *J* = 2,4, 16,8, 1H), 5,75 (dd, *J* = 2,0, 10,4, 1H), 3,87-3,77 (m, 8H), 2,26 (s,3H). ESI-MS m/z : 413,2 [M + H]⁺.

Ví dụ 41

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(7-(2,4-diflophenyl)-6,8-difloquinazolin-4-yl)piperazin-1-

yl)prop-2-en-1-on



Ví dụ 41 là ví dụ điều chế minh họa theo phương pháp tổng hợp chung Y

2-Bromo-1,3-diflo-4-nitrobenzen

Bổ sung KNO_3 (5,20g, 51,80mmol) vào trong dung dịch chứa hợp chất 2-bromo-1,3-diflobenzen (5,0g, 26,0mmol) trong H_2SO_4 (30mL) ở nhiệt độ 0°C và được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước đá và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô để tạo ra sản phẩm là chất rắn màu vàng (5,0g, hiệu suất 81%).

3-Bromo-2,4-difloanilin

Bột sắt (5,30g, 94,53mmol) được bổ sung theo các phần vào hỗn hợp của 2-bromo-1,3-diflo-4-nitrobenzen (5g, 21,01mmol), AcOH (5,70g, 94,53mmol), EtOH (100mL) và H_2O (60mL) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được trung hòa bằng dung dịch NaOH (5N) và sau đó, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (dầu mỡ) để thu được sản phẩm mong muốn (1,60g, hiệu suất 37%) là dầu màu vàng.

N-(3-Bromo-2,4-diflophenyl)-2-(hydroxyimino)axetamit

Bổ sung axit sulfuric đặc (4mL) vào hỗn hợp của 3-bromo-2,4-difloanilin (1,60g, 7,69mmol), Na₂SO₄ (9,8g, 68,77mmol), 2,2,2-tricloetan-1,1-diol (1g, 5,82mmol) và hydroxylamin hydroclorua (1,1g, 15,87mmol). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 2 giờ và chất kết tủa màu vàng được tạo ra. Hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được tập hợp bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong không khí để thu được sản phẩm mong muốn (1,3g, hiệu suất 61%).

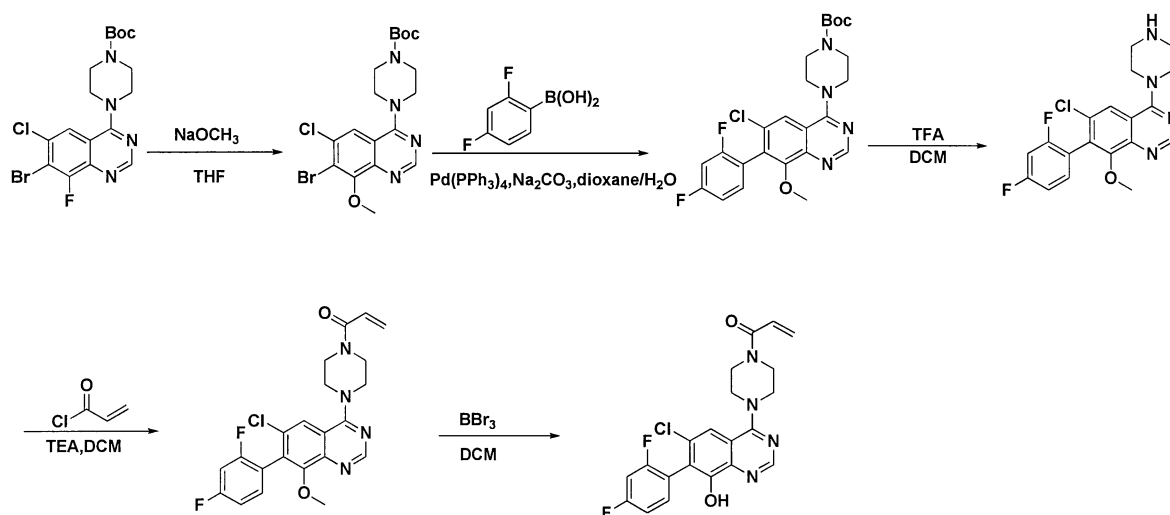
1-(4-(6,8-Diflo-7-(2,4-diflophenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Hợp chất nêu ở phần đề mục được điều chế từ N-(3-bromo-2,4-diflophenyl)-2-(hydroxyimino)axetamit theo phương thức mô tả trong Ví dụ 30.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,83 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,09-7,00 (m, 2H), 6,63 (dd, *J* = 10,5, 16,9 Hz, 1H), 6,39 (dd, *J* = 1,3, 16,8 Hz, 1H), 5,80 (dd, *J* = 1,4, 10,4 Hz, 1H), 3,91-3,86 (m, 8 H). ESI-MS *m/z*: 417,2 [M + H]⁺.

Ví dụ 42

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(6-clo-7-(2,4-diflophenyl)-8-hydroxyquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



Ví dụ 42 là ví dụ điều chế minh họa theo phương pháp tổng hợp chung Z

tert-Butyl 4-(7-bromo-6-clo-8-metoxiquinazolin-4-yl)piperazin-1-carboxylat

Bổ sung CH₃ONa (17mg, 0,15mmol) vào dung dịch chứa hợp chất tert-butyl 4-

(7-bromo-6-clo-8-floquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (45mg, 0,10mmol) trong THF (8mL) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp tạo ra được khuấy trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước đá, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp Prep-TLC để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (32mg, hiệu suất 70%). ESI-MS m/z : 459,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

tert-Butyl4-(6-clo-7-(2,4-diflophenyl)-8-metoxiquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Hỗn hợp của tert-butyl4-(7-bromo-6-clo-8-metoxiquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (65mg, 0,14mmol), axit 2,4-diflophenylboronic (25mg, 0,15mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (16mg, 0,014mmol) và Na_2CO_3 (45mg, 0,42mmol) trong 1,4-dioxan/ H_2O (8mL/2mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong điều kiện argon trong thời gian 16 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (1% metanol/diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn (17mg, hiệu suất 25%) là chất rắn màu trắng. ESI-MS m/z : 491,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

6-clo-7-(2,4-diflophenyl)-8-metox-4-(piperazin-1-yl)quinazolin

Bổ sung TFA (1mL) vào dung dịch chứa hợp chất tert-butyl4-(6-clo-7-(2,4-diflophenyl)-8-metoxiquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (22mg, 0,044mmol) trong diclometan (5mL) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không. Hỗn hợp được làm dừng bằng NaHCO_3 dung dịch, và dung dịch nước được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (17mg, hiệu suất 100%).

1-(4-(6-clo-7-(2,4-diflophenyl)-8-metoxiquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Bổ sung acryloyl clorua (5mg, 0,05mmol) vào dung dịch chứa hợp chất thô 6-clo-7-(2,4-diflophenyl)-8-metox-4-(piperazin-1-yl)quinazolin thu được ở trên (17mg, 0,0448mmol) trong diclometan (10mL) và Et_3N (14mg, 0,134mmol) ở nhiệt độ 0°C , và

hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được làm dừng bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, và sau đó, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp Prep-TLC để tạo ra sản phẩm mong muốn (9mg, hiệu suất 47%) là chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,82 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 6,97-7,06 (m, 2H), 6,61-6,67 (m, 1H), 6,37-6,42 (m, 1H), 5,79-5,82 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,82-3,92 (m, 8H). ESI-MS m/z: 445,2 [M + H]⁺.

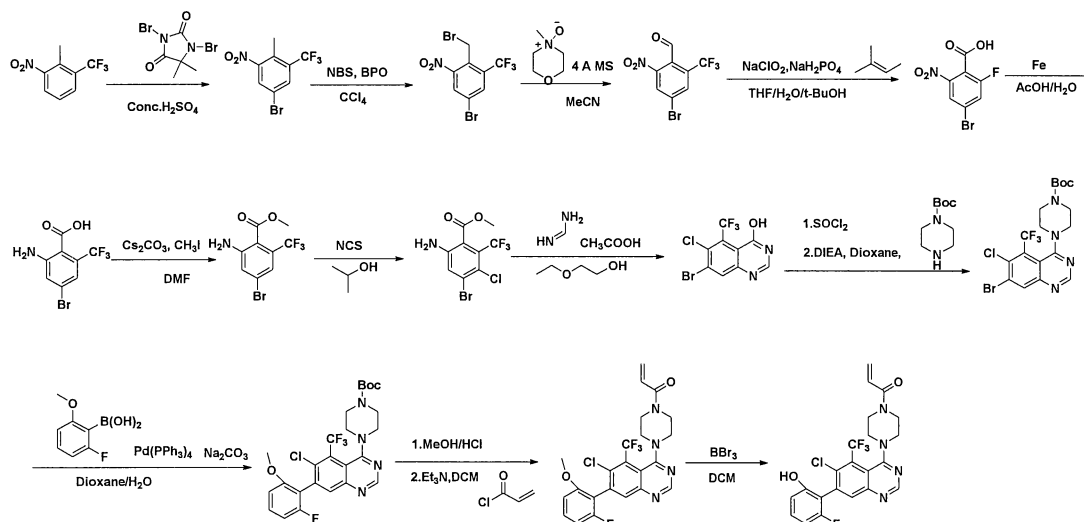
1-(4-(6-clo-7-(2,4-diflophenyl)-8-hydroxyquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Bổ sung BBr₃ (298mg, 1,19mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 1-(4-(6-clo-7-(2,4-diflophenyl)-8-metoxiquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (53mg, 0,119mmol) trong diclometan (10mL) ở nhiệt độ -78°C trong môi trường nitơ, và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ -30°C, và dung dịch NaHCO₃ được bổ sung vào hỗn hợp. Dung dịch nước được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp Prep-TLC để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (17mg, hiệu suất 33%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,70 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,37-7,46 (m, 2H), 7,20-7,24 (m, 1H), 6,80-6,87 (m, 1H), 6,15-6,20 (m, 1H), 5,72-5,76 (m, 1H), 3,76-3,86 (m, 8H). ESI-MS m/z: 431,1 [M + H]⁺.

Ví dụ 43

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(6-clo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-5-(triflometyl)quinazolin-4-

yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



Ví dụ 43 là ví dụ điều chế minh họa theo phương pháp tổng hợp chung AA

5-Bromo-2-metyl-1-nitro-3-(triflometyl)benzen

2-Metyl-1-nitro-3-(triflometyl)benzen (1g, 4,87mmol) được hòa tan trong axit sulfuric đặc (15mL), 1,3-dibromo-5,5-dimetylimidazolidine-2,4-dion (836mg, 2,92mmol) được bổ sung theo các phần vào hỗn hợp và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước đá, khuấy trong thời gian 10 phút, và sau đó, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, dung dịch NaHCO₃ bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, và cô trong chân không để thu được sản phẩm thô (1,1g).

5-Bromo-2-(bromometyl)-1-nitro-3-(triflometyl)benzen

Bổ sung NBS (12,6g, 70,61mmol) vào trong dung dịch chứa hợp chất 5-bromo-2-metyl-1-nitro-3-(triflometyl)benzen (19g, 67,25mmol) và BPO (1,63g, 6,73mmol) trong CCl₄ (200mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong điều kiện argon trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp tạo ra được cô và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột rửa giải bằng ete dầu mỏ để tạo ra sản phẩm (14g, hiệu suất 58%).

4-Bromo-2-nitro-6-(triflometyl)benzaldehyt

Bổ sung N-metylmorpholin N-oxit (9,2g, 82,14mmol) vào hỗn hợp của 5-bromo-2-(bromometyl)-1-nitro-3-(triflometyl)benzen (14g, 38,88mmol) và các rây phân tử 4Å

(25g) trong MeCN (120mL) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp tạo ra được khuấy trong điều kiện argon trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat và được lọc. Phần dịch lọc được rửa bằng H₂O, 1N HCl và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn (4,1g, hiệu suất 37%), sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Axit 4-Bromo-2-fluoro-6-nitrobenzoic

Bổ sung NaClO₂ (4,97g, 55,03mmol) và NaH₂PO₄ (6,6g, 55,03mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 4-bromo-2-nitro-6-(triflometyl)benzaldehyt (4,1g, 13,75mmol) trong hỗn hợp của THF, H₂O và t-BuOH ở nhiệt độ -5°C. Hỗn hợp được xử lý bằng từng giọt 2-metylbut-2-en (6,75g, 96,25mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1,5 giờ và cô trong chân không. Phần còn lại được pha loãng bằng nước, được axit hóa bằng 2N HCl tới độ pH 4-5 và sau đó, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, và cô để thu được sản phẩm thô (4,4g), sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Axit 2-Amino-4-bromo-6-(triflometyl)benzoic

Bổ sung Fe (3,6g, 64,5mmol) vào dung dịch chứa hợp chất axit 4-bromo-2-fluoro-6-nitrobenzoic (4,4g, 12,9mmol) trong hỗn hợp của AcOH (40mL) và H₂O (20mL), và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước, và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, và cô trong chân không để thu được sản phẩm đích (3,1g) không cần tinh chế thêm.

Metyl 2-amino-4-bromo-6-(triflometyl)benzoat

Bổ sung Cs₂CO₃ (4,82g, 14,79mmol) vào trong dung dịch chứa hợp chất axit 2-amino-4-bromo-6-(triflometyl)benzoic (2,8g, 9,86mmol) trong DMF (30mL), và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 40 phút. CH₃I (1,4g, 9,86mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp này, và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel

(etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:10) để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,9g, hiệu suất 97%) là chất rắn màu vàng.

Metyl 6-amino-4-bromo-3-clo-2-(triflometyl)benzoat

NCS (1,51g, 11,28mmol) được bổ sung theo các phần vào dung dịch chứa hợp chất metyl 2-amino-4-bromo-6-(triflometyl)benzoat (2,8g, 9,39mmol) trong rượu isopropyl (45mL) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 16 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silica (etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:20) để thu được sản phẩm mong muốn (860mg, hiệu suất 27%).

1-(4-(6-clo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-5-(triflometyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

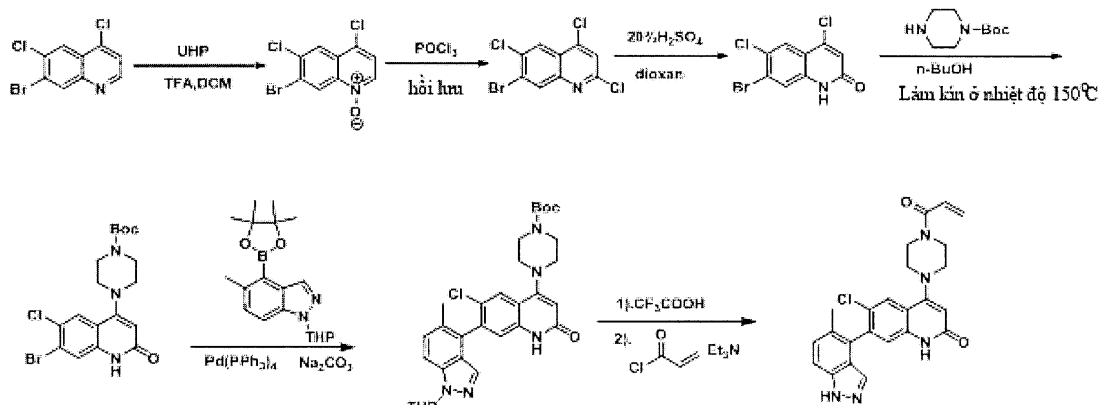
Hợp chất nêu ở phần đề mục được điều chế từ metyl 6-amino-4-bromo-3-clo-2-(triflometyl)benzoat theo phương thức mô tả trong Ví dụ 30.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ : 10,29 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 6,91-6,89 (m, 1H), 6,83-6,76 (m, 1H), 6,17-6,12 (dd, $J = 2,0, 16,8$ Hz, 1H), 5,74-5,70 (dd, $J = 2,4, 10,4$ Hz, 1H), 3,88 (s, 4H), 3,66-3,64 (m, 2H), 3,46 (m, 2H). ESI-MS m/z : 481,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 44

Tổng hợp hợp chất 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-

yl)quinolin-2(1H)-on



Ví dụ 44 là ví dụ điều chế minh họa theo phương pháp tổng hợp chung AB

7-Bromo-4,6-dicloquinolin N-oxit

Bổ sung UHP (359mg, 3,82mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 7-bromo-4,6-dicloquinolin (500mg, 1,82mmol) trong DC trong điều kiện argon,. Hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, và TFA (415mg, 3,64mmol) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (450mg, hiệu suất 85%). ESI-MS *m/z*: 292,3 [M + H]⁺.

7-Bromo-2,4,6-tricloquinolin

Hỗn hợp của 7-bromo-2,4,6-tricloquinolin N-oxit (450mg, 1,55mmol) trong POCl₃ (20mL) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được cô tới trạng thái khô và phần còn lại được phân chia thành nước và etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:5) để thu được sản phẩm mong muốn (400mg, hiệu suất 84%) là chất rắn. ESI-MS *m/z*: 310,1 [M+H]⁺.

7-Bromo-4,6-dicloquinolin-2(1H)-on

Hỗn hợp của 7-bromo-2,4,6-tricloquinolin (400mg, 1,29mmol) trong dung dịch H₂SO₄ 20% (10mL) và dioxan (10mL) được khuấy ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 8

giờ. Hỗn hợp được làm dừng bằng nước và được chiết bằng ethyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (250mg, hiệu suất 66%) là chất rắn. ESI-MS m/z : 292,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

tert-Butyl 4-(7-bromo-6-clo-1,2-dihydro-2-oxoquinolin-4-yl)piperazin-1-carboxylat

Hỗn hợp của 7-bromo-4,6-dicloquinolin-2(1H)-on (250mg, 0,856mmol) và tert-butyl piperazin-1-carboxylat (796mg, 4,28mmol) trong n-BuOH (10mL) được khuấy ở nhiệt độ 150°C trong một ống gắn kín trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp được làm dừng bằng nước và được chiết bằng ethyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (diclometan/MeOH = 30:1) để thu được sản phẩm mong muốn (180mg, hiệu suất 47%) là chất rắn. ESI-MS m/z : 442,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

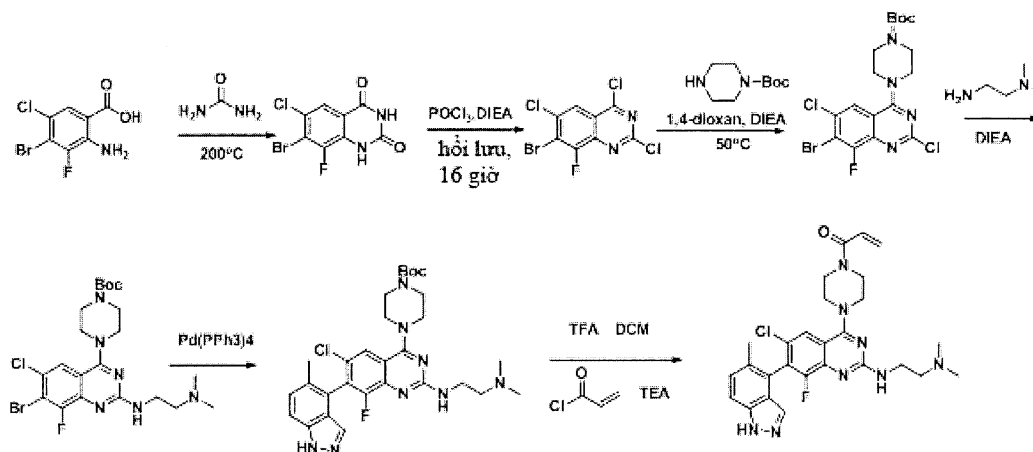
4-(4-Acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinolin-2(1H)-on

Hợp chất nêu ở phần đề mục được điều chế từ hợp chất tert-butyl 4-(7-bromo-6-clo-1,2-dihydro-2-oxoquinolin-4-yl)piperazin-1-carboxylat theo phương thức mô tả trong ví dụ 2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 13,15 (s, 1H), 11,60 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,90-6,84 (dd, $J = 12,0, 16,4$ Hz, 1H), 6,20-6,15 (dd, $J = 2,4, 16,8$ Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,77-5,74 (dd, $J = 2,1, 10,0$ Hz, 1H), 3,86-3,83 (m, 4H), 3,13 (m, 4H), 2,17 (s, 3H). ESI-MS m/z : 450,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 45

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(6-clo-2-(2-(dimethylamino)ethylamino)-8-flo-7-(5-metyl-1H-

indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



Ví dụ 45 là ví dụ điều chế minh họa theo phương pháp tổng hợp chung AC

7-Bromo-6-clo-8-floquinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Hỗn hợp của axit metyl 2-amino-4-bromo-5-clo-3-flobenzoic (10,0g, 39,9mmol) và ure (12g, 199,6mmol) được khuấy ở nhiệt độ 200 °C trong thời gian 3 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, nghiền với etyl axetat và làm khô để thu được sản phẩm thô (13g) là chất rắn màu nâu.

7-Bromo-2,4,6-triclo-8-floquinazolin

Hỗn hợp của 7-bromo-6-clo-8-floquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (13g, 44,5mmol) trong POCl₃ (200mL) và DIEA (20mL) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 16 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không để loại bỏ POCl₃. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (5% etyl axetat / ete dầu mỏ) và sau đó, rửa bằng HCl (1M) để thu được sản phẩm (10,4g, hiệu suất 74%) là chất rắn màu vàng.

4-(7-Bromo-2,6-diclo-8-floquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Bổ sung tert-butyl piperazin-1-cacboxylat (6,2g, 33,3mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 7-bromo-2,4,6-triclo-8-floquinazolin (10,4g, 33,3mmol) và DIEA (29mL, 167mmol) trong 1,4-dioxan (100mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được khuấy

ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 20 phút. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và phân chia thành nước và etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (MeOH/diclorometan =1:200) để thu được sản phẩm mong muốn (6g, hiệu suất 40%) là chất rắn màu vàng. ESI-MS *m/z*: 447,2 [M + H]⁺.

tert-Butyl 4-(2-(2-(dimethylamino)ethylamino)-7-bromo-6-clo-8-floquinazolin-4-yl)piperazin-1-carboxylat

Bổ sung DIEA (243mg, 1,88mmol) và *N*¹,*N*¹-dimetyletan-1,2-diamin (166mg, 1,88mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất tert-butyl 4-(7-bromo-2,6-diclo-8-floquinazolin-4-yl) piperazin-1-carboxylat (300mg, 0,63mmol) trong propan-2-ol (10mL), và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 95°C qua đêm. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, và phân chia thành nước và etyl axetat. Làm khô lốp hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (1 - 5% MeOH /dichlorometan) để thu được sản phẩm mong muốn (230mg, hiệu suất 69%) là chất rắn màu trắng. ESI-MS *m/z*: 531,3 [M+H]⁺.

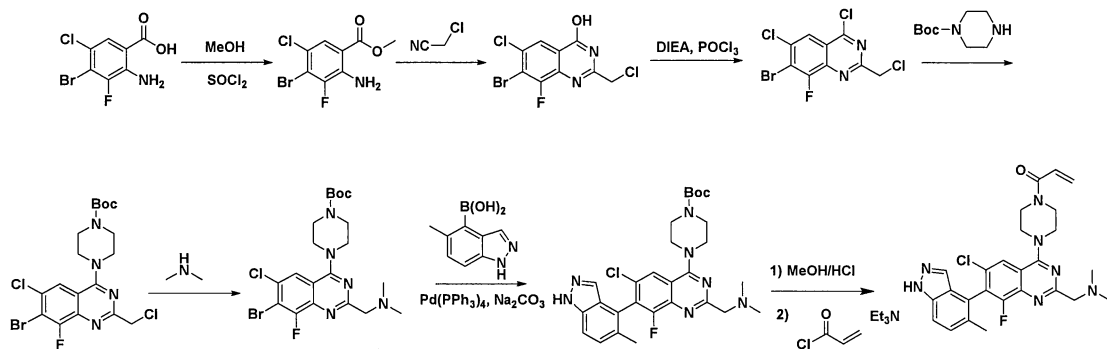
1-(4-(2-(2-(Dimethylamino)ethylamino)-6-clo-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Hợp chất nêu ở phần đề mục được điều chế từ hợp chất tert-butyl 4-(2-(2-(dimethylamino)ethylamino)-6-clo-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-carboxylat trong 3 bước theo phương thức mô tả trong Ví dụ 2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13,16 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,56-7,58 (m, 2H), 7,37-7,39 (m, 1H), 6,96-7,32 (m, 1H), 6,82-6,89 (m, 1H), 6,17 (dd, *J* = 2,2, 16,5 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 2,1, 10,3 Hz, 1H), 3,72-3,84 (m, 8H), 3,45 (m, 2H), 2,42-2,45 (m, 2H), 2,17-2,21 (m, 9H). ESI-MS *m/z*: 537,4 [M + H]⁺.

Ví dụ 46

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(6-clo-2-((dimethylamino)metyl)-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



Ví dụ 46 là ví dụ điều chế minh họa theo phương pháp tổng hợp chung AD

Metyl 2-amino-4-bromo-5-clo-3-flobenzoat

SOCl_2 (4,457g, 37,46mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp của axit 2-amino-4-bromo-5-clo-3-flobenzoic (1,0g, 3,746mmol) trong CH_3OH (30mL), và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được hòa tan trong etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:10) để thu được sản phẩm là chất rắn màu hồng (848mg, hiệu suất 81%).

7-Bromo-6-clo-2-(clometyl)-8-floquinazolin-4-ol

Hỗn hợp của metyl 2-amino-4-bromo-5-clo-3-flobenzoat (500mg, 1,779mmol) và 2-cloaxetonitril (667mg, 8,895mmol) trong dioxan (30mL) được thổi vào bằng khí HCl ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 16 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và sau đó, Et_2O (20mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, hỗn hợp được lọc và chất rắn màu trắng được tập hợp. Chất rắn màu trắng được hòa tan trong etyl axetat và được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được sản phẩm là chất rắn màu trắng (605mg, hiệu suất 104%).

7-Bromo-4,6-diclo-2-(clometyl)-8-floquinazolin

Hỗn hợp của 7-bromo-6-clo-2-(clometyl)-8-floquinazolin-4-ol (300mg, 0,925mmol) và DIEA (3mL) trong POCl_3 (30mL) được khuấy ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không và được tạo đồng sôi bằng toluen.

Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:6) để thu được sản phẩm là chất rắn màu da cam (320mg, hiệu suất 100%).

tert-Butyl-4-(7-bromo-6-clo-2-(clometyl)-8-floquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Hỗn hợp của 7-bromo-4,6-diclo-2-(clometyl)-8-floquinazolin (320mg, 0,936mmol) và tert-butyl piperazin-1-cacboxylat (260mg, 1,397mmol) trong *i*-PrOH (30mL) được khuấy ở nhiệt độ 75°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong etyl axetat, rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:4) để thu được sản phẩm là chất rắn màu vàng (422mg, hiệu suất 92%). ESI-MS *m/z*: 495,2 [M+H]⁺.

tert-Butyl-4-(7-bromo-6-clo-2-((dimethylamino)metyl)-8-floquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

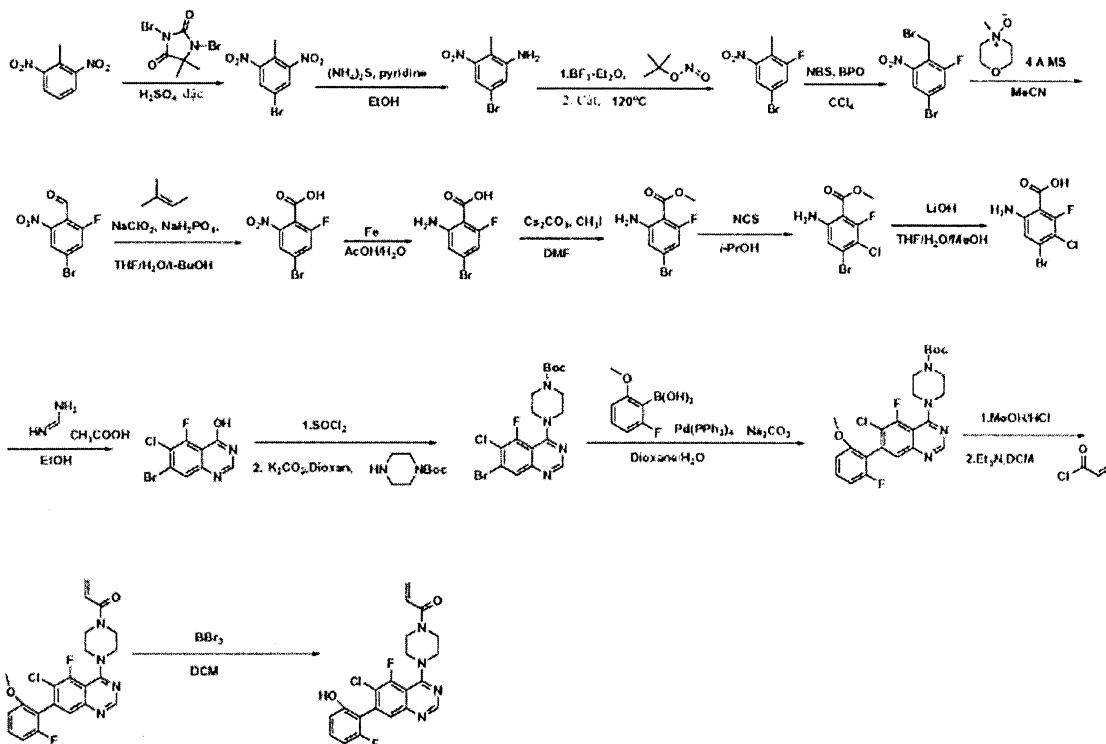
Hỗn hợp của 7-bromo-4,6-diclo-2-(clometyl)-8-floquinazolin (422mg, 0,857mmol) và dimethylamin (2,0M trong THF, 4,7mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (diclometan/MeOH = 30:1) để thu được sản phẩm là dầu đặc màu da cam (437mg, hiệu suất 100%). ESI-MS *m/z*: 504,2 [M+H]⁺.

1-(4-(6-clo-2-((dimethylamino)metyl)-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Hợp chất nêu ở phần đề mục được điều chế từ hợp chất tert-butyl-4-(7-bromo-6-clo-2-((dimethylamino)metyl)-8-floquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat trong 3 bước theo phương thức mô tả trong Ví dụ 2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ: 13,24 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 6,88 (dd, *J*₁ = 10,4 Hz, *J*₂ = 16,8 Hz, 1H), 6,22 (dd, *J*₁ = 2,4 Hz, *J*₂ = 17,2 Hz, 1H), 5,78 (dd, *J*₁ = 2,4 Hz, *J*₂ = 10,4 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,05 (m, 8H), 2,82 (s, 6H), 2,17 (s, 3H). ESI-MS *m/z*: 508,2[M+H]⁺.

Ví dụ 47

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(6-clo-5-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



Ví dụ 47 là ví dụ điều chế minh họa theo phương pháp tổng hợp chung AE

5-Bromo-2-metyl-1,3-dinitrobenzen

Bổ sung 1,3-dibromo-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (9,42g, 32,94mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 2-metyl-1,3-dinitrobenzen (10g, 54,91mmol) trong axit sulfuric đặc (150mL), và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước đá, khuấy trong thời gian 10 phút, và sau đó, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, dung dịch NaHCO_3 bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , cô để thu được sản phẩm thô (15g).

5-Bromo-2-metyl-3-nitroanilin

Bổ sung $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ (39g, 22% trong nước) từng giọt vào hỗn hợp của 5-bromo-2-metyl-1,3-dinitrobenzen (11,2g, 42,91mmol) và pyridin (15,6g, 197,47mmol) trong EtOH (230mL) trong thời gian hơn 1 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không. Phần còn

lại được pha loãng bằng nước và khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút. Chất rắn được tập hợp bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong chân không để thu được 10,5g sản phẩm thô.

5-Bromo-1-flo-2-metyl-3-nitrobenzen

Bổ sung tert-butyl nitrit (5,1g, 49,34mmol) từng giọt vào hỗn hợp của 5-bromo-2-metyl-3-nitroanilin (9,5g, 41,12mmol) và $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (8,7g, 61,67mmol) trong THF (30mL) và diclometan (60mL) ở nhiệt độ -10°C, và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan (200mL) và khuấy trong thời gian 5 phút. Chất rắn được tập hợp bằng cách lọc và làm khô trong chân không. Sản phẩm thô được trộn kết hợp với cát và gia nhiệt tới nhiệt độ 120°C trong thời gian 40 phút. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, và sau đó, rửa bằng diclometan. Lớp hữu cơ được cô trong chân không và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ) để tạo ra sản phẩm (3,6g, hiệu suất 37,5%).

5-Bromo-2-(bromometyl)-1-flo-3-nitrobenzen

Bổ sung NBS (10,2g, 57,43mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 5-bromo-1-flo-2-metyl-3-nitrobenzen (11,2g, 47,86mmol) và BPO (1,2g, 4,79mmol) trong CCl_4 (150mL) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong điều kiện argon trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ) để tạo ra sản phẩm (11,7g, hiệu suất 78%).

4-Bromo-2-flo-6-nitrobenzaldehyt

Bổ sung N-metylmorpholin N-oxit (9,2g, 82,14mmol) vào hỗn hợp của 5-bromo-2-(bromometyl)-1-flo-3-nitrobenzen (10g, 41,28mmol) và các rây phân tử 4Å (25g) trong MeCN (120mL) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp tạo ra được khuấy trong điều kiện argon trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat và được lọc. Phần dịch lọc được rửa bằng H_2O , 1N HCl và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được sản phẩm (6,82g, 67%), sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Axit 4-Bromo-2-flo-6-nitrobenzoic

Bổ sung NaClO_2 (5,83g, 64,51mmol) và NaH_2PO_4 (7,74g, 64,51mmol), tiếp theo bằng cách bổ sung 2-metylbut-2-en (7,92g, 112,91mmol) từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất 4-bromo-2-flo-6-nitrobenzaldehyt (4g, 16,13mmol) trong THF- H_2O -t-BuOH ở nhiệt độ -5°C . Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1,5 giờ và cô trong chân không. Phần còn lại được pha loãng bằng nước và được axit hóa bằng 2N HCl tới độ pH 4-5. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , và cô trong chân không để thu được sản phẩm thô (4,8g), sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Axit 2-Amino-4-bromo-6-flobenzoic

Bổ sung Fe (5,1g, 90,9mmol) vào dung dịch chứa hợp chất axit 4-bromo-2-flo-6-nitrobenzoic (4,8g, 18,18mmol) trong AcOH (40mL) và H_2O (20mL), và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , và cô trong chân không để thu được sản phẩm thô (2,75g), sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Metyl 2-amino-4-bromo-6-flobenzoat

Bổ sung Cs_2CO_3 (5,74g, 17,63mmol) vào dung dịch chứa hợp chất axit 2-amino-4-bromo-6-flobenzoic (2,75g, 11,75mmol) trong DMF (40mL), và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 40 phút. Bổ sung CH_3I (1,75g, 12,33mmol) từng giọt vào hỗn hợp này, và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:15) để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,32g, hiệu suất 80%) là chất rắn màu vàng.

Metyl 6-amino-4-bromo-3-clo-2-flobenzoat

Bổ sung NCS (2,2g, 16,25mmol) theo các phần vào dung dịch chứa hợp chất metyl 2-amino-4-bromo-6-flobenzoat (3,8g, 15,48mmol) trong rượu isopropyl (45mL)

ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:30) để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,68g, hiệu suất 38%).

Axit 6-Amino-4-bromo-3-clo-2-flobenzoic

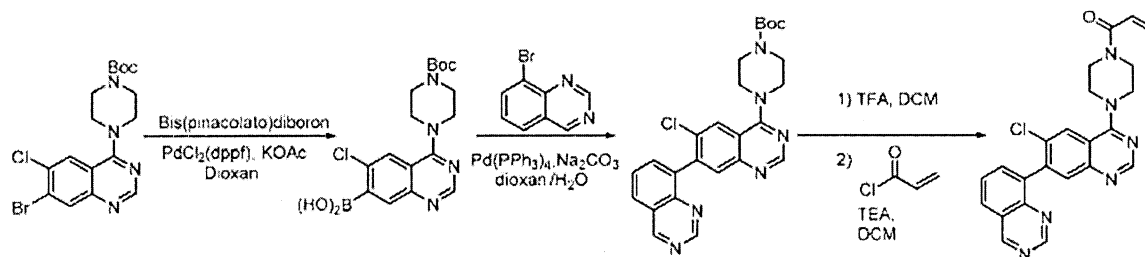
Bổ sung LiOH.H₂O (297mg, 7,08mmol) vào dung dịch chứa hợp chất metyl 6-amino-4-bromo-3-clo-2-flobenzoat (200mg, 0,71mmol) trong hỗn hợp của THF (5mL), H₂O (2mL) và MeOH (1mL). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không. Phần còn lại được pha loãng bằng nước và được axit hóa bằng 2N HCl tới độ pH 4-5. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (189mg, hiệu suất 100%).

1-(4-(6-clo-5-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Hợp chất nêu ở phần đề mục được điều chế từ hợp chất axit 6-amino-4-bromo-3-clo-2-flobenzoic theo phương thức mô tả trong Ví dụ 30. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ:10,22 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H), 6,88-6,79 (m, 3H), 6,19-6,14 (dd, *J* = 2,0, 16,8 Hz, 1H), 5,75-5,72 (dd, *J* = 2,4, 10,4 Hz, 1H), 3,78-3,70 (m, 8H). ESI-MS *m/z*: 431,4 [M + H]⁺.

Ví dụ 48

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(6-clo-7,8'-biquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



Ví dụ 48 là ví dụ điều chế minh họa theo phương pháp tổng hợp chung AF

Axit (4-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)-6-cloquinazolin-7-yl)boronic

Hỗn hợp của tert-butyl 4-(7-bromo-6-cloquinazolin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (1,45g, 1,0 đương lượng), bis(pinacolato)diboron (2,02g, 2,3 đương lượng), và kali axetat (1,66g, 5,0 đương lượng) trong dioxan được loại bỏ khí bằng khí nitơ. Sau khi bổ sung PdCl₂(dppf) (306mg, 0,11 đương lượng), hỗn hợp phản ứng lại được loại bỏ khí bằng khí nitơ. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 2 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel để thu được sản phẩm mong muốn với hiệu suất 43%.

tert-Butyl 4-(6-clo-[7,8'-biquinazolin]-4-yl)piperazin-1-carboxylat

Bổ sung 8-bromoquinazolin (79mg, 1,3 đương lượng), PdCl₂(dppf) (26mg, 0,1 đương lượng) và dung dịch nước Na₂CO₃ (1M, 2mL) vào dung dịch chứa hợp chất axit (4-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)-6-cloquinazolin-7-yl)boronic (108mg, 1,0 đương lượng) trong dioxan (4mL) trong ống gắn kín. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 5 phút trong bình phản ứng vi sóng. Sau khi làm mát, hỗn hợp được lọc và phân chia thành EtOAc và nước. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Phần còn lại được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

1-(4-(6-clo-[7,8'-biquinazolin]-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

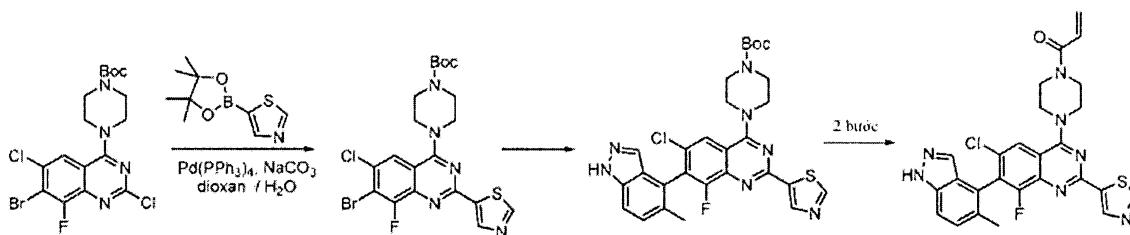
Bổ sung TFA (1mL) vào trong hợp chất *tert*-butyl 4-(6-clo-[7,8'-biquinazolin]-4-yl)piperazin-1-carboxylat thu được ở trên (131mg, 1,0 đương lượng) trong DCM (10mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không.

Bổ sung acryloyl clorua (0,062mL, 2,8 đương lượng) vào dung dịch chứa hợp chất thô thu được ở trên trong Et₃N (0,5mL, 13,0 đương lượng) và diclometan (10mL), và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để loại bỏ DCM. Phần còn lại được hòa tan trong EtOAc. Hỗn hợp được rửa bằng nước, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sau khi tinh chế cột, sản phẩm mong muốn thu được với hiệu suất 44% trong 3 bước từ hợp chất axit (4-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)-6-cloquinazolin-7-yl)boronic. ¹H NMR

(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9,73 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,700 (s, 1H), 8,32 (dd, $J = 8, 1,5$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (dd, $J = 7, 1,5$ Hz, 1H), 7,92 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,891 (s, 1H), 6,84 (dd, $J = 17, 10,5$ Hz, 1H), 6,18 (dd, $J = 17, 2,5$ Hz, 1H), 5,75 (dd, $J = 10,5, 2,5$ Hz, 1H), 3,92-3,79 (m, 8H). ESI-MS m/z : 431,1 $[M + H]^+$.

Ví dụ 49

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(6-clo-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-2-(thiazol-5-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



Ví dụ 49 là ví dụ điều chế minh họa theo phương pháp tổng hợp chung AG

tert-Butyl 4-(6-clo-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-2-(thiazol-5-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

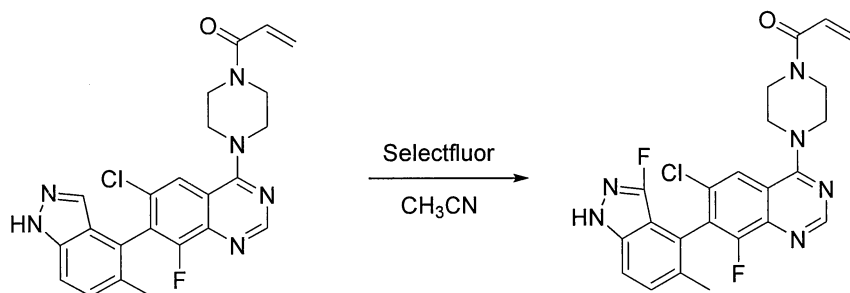
Bổ sung 5-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-thiazol (67mg, 1,1 đương lượng) và tetrakis (158mg, 0,5 đương lượng) vào trong *tert*-butyl 4-(7-bromo-2,6-diclo-8-floquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (133mg, 1,0 đương lượng) trong dioxan (6mL) và dung dịch nước Na₂CO₃ (1M, 3mL) trong ống gắn kín. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 15 phút. Sau khi làm mát, bổ sung axit (5-metyl-1H-indazol-4-yl)boronic (267mg, 5,1 đương lượng), tetrakis (164mg, 0,5 đương lượng), 4mL dioxan, và 2mL dung dịch nước Na₂CO₃ (1M) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 45 phút. Sau khi làm mát, hỗn hợp được lọc và phân chia thành EtOAc và nước. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄, và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (diclometan / metanol = 10 : 1) để thu được sản phẩm mong muốn (88mg, hiệu suất 55%) là chất rắn. ESI-MS m/z : 580 $[M + H]^+$.

1-(4-(6-clo-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-2-(thiazol-5-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Hợp chất nêu ở phần đề mục được điều chế từ hợp chất tert-butyl 4-(6-clo-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-2-(thiazol-5-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat trong 2 bước theo phương thức mô tả trong Ví dụ 46. ^1H NMR (500MHz, DMSO-*d*6) δ : 13,19 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 17, 10,5$ Hz, 1H), 6,18 (dd, $J = 17, 2,5$ Hz, 1H), 5,76 (dd, $J = 10,5, 2,5$ Hz, 1H), 4,06-3,82 (m, 8H), 2,18 (s, 3H). ESI-MS m/z : 534,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 50

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(6-clo-8-flo-7-(3-flo-5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



Ví dụ 50 là ví dụ điều chế minh họa theo phương pháp tổng hợp chung AH

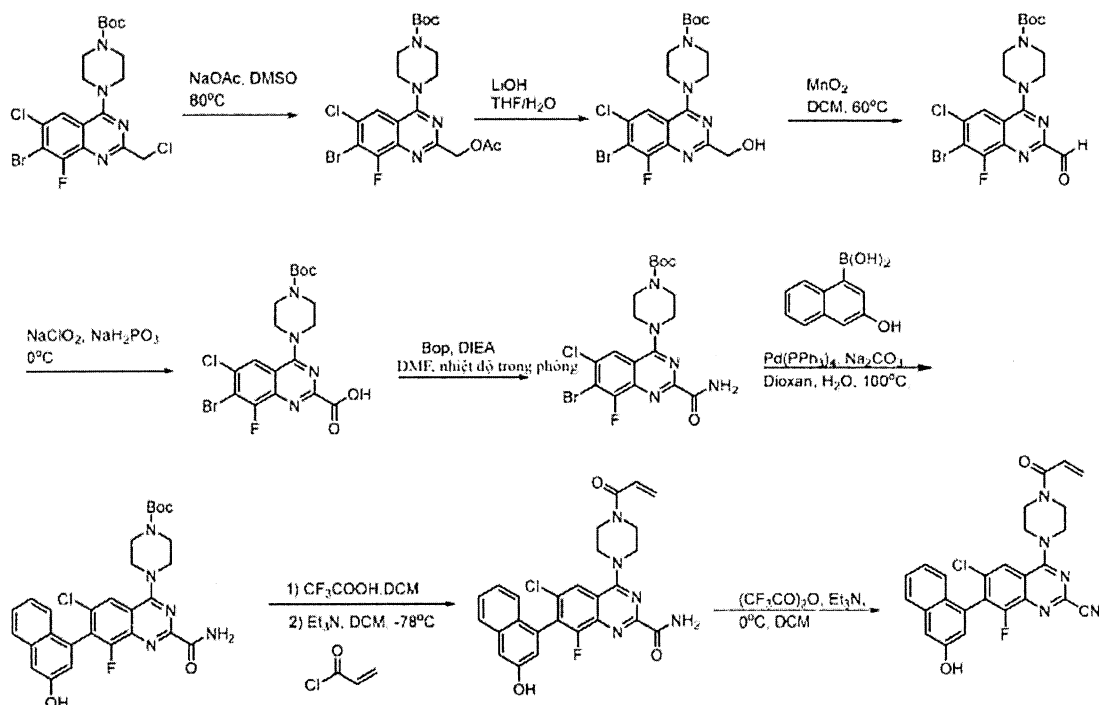
1-(4-(6-clo-8-flo-7-(3-flo-5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Hỗn hợp của 1-(4-(6-clo-8-flo-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (45,1mg, 0,1mmol) và Selectfluor (53mg, 0,15mmol) trong axetonitril (5mL) được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 2 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên đến nhiệt độ trong phòng và phân chia thành DCM và nước. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel bằng hệ Isolera One (MeOH/DCM = 0- 5%) để thu được sản phẩm mong muốn (4,4mg). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : ^1H NMR (CDCl_3): 8,84 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,40-7,46 (m, 2H), 6,63 (dd, $J = 8,4, 13,2$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 13,6$

Hz, 1H), 5,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,75-4,01 (m, 8H), 2,24 (s, 1H). ESI-MS m/z : 469,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 51

Tổng hợp hợp chất 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-8-flo-7-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)quinazolin-2-cacbonitril



tert-Butyl 4-(2-(acetoxymetyl)-7-bromo-6-clo-8-floquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Bổ sung NaOAc (143mg, 1,75mmol) vào hỗn hợp của tert-butyl 4-(7-bromo-6-clo-2-(clometyl)-8-floquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (288mg, 0,59mmol) trong DMSO (10mL), và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được phân chia thành etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:2) để thu được sản phẩm (306mg, hiệu suất 100%). ESI-MS m/z : 519,2 $[M+H]^+$.

tert-Butyl 4-(7-bromo-6-clo-8-flo-2-(hydroxymetyl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-

cacboxylat

Hỗn hợp của tert-butyl 4-(2-(acetoxymetyl)-7-bromo-6-clo-8-floquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (306mg, 0,59mmol), LiOH.H₂O (99mg, 2,64mmol) trong THF (30mL) và H₂O (10mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không để thu được sản phẩm (286mg, hiệu suất 100%). ESI-MS *m/z*: 477,2 [M+H]⁺.

tert-Butyl 4-(7-bromo-6-clo-8-flo-2-formylquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Hỗn hợp của tert-butyl 4-(7-bromo-6-clo-8-flo-2-(hydroxymetyl) quinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (286mg, 0,60mmol) và MnO₂ (523mg, 6,01mmol) trong diclometan (30mL) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:1) để thu được sản phẩm là chất rắn màu da cam (212mg, hiệu suất 74,5%). ESI-MS *m/z*: 505,2 [M+H]⁺.

Axit 7-Bromo-4-(4-(tert-butoxycacbonyl)piperazin-1-yl)-6-clo-8-floquinazolin-2-cacboxylic

Bổ sung NaH₂PO₄ (215mg, 1,79mmol) và NaClO₂ (162mg, 1,79mmol) vào hỗn hợp của tert-butyl 4-(7-bromo-6-clo-8-flo-2-formylquinazolin-4-yl) piperazin-1-cacboxylat (212mg, 0,45mmol) trong THF (10mL), t-BuOH (10mL), DCM (5mL) và H₂O (10mL) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung 2-metylbut-2-en (219mg, 3,13mmol) vào hỗn hợp này và tiếp tục khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không và phần còn lại được pha loãng bằng 1M HCl (30mL) và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không để thu được sản phẩm thô là chất rắn màu vàng (257mg), chất rắn này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế. ESI-MS *m/z*: 489,1 [M+H]⁺.

tert-Butyl 4-(7-bromo-2-cacbamoyl-6-clo-8-floquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Bổ sung DIEA (271mg, 2,10mmol) trong DCM (5mL) từng giọt vào hỗn hợp của axit 7-bromo-4-(4-(tert-butoxycacbonyl)piperazin-1-yl)-6-clo-8-floquinazolin-2-

cacboxylic (257mg, 0,53mmol), NH_4Cl (112mg, 2,10mmol), BOP (464mg, 1,05mmol) trong DMF (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (diclometan/MeOH = 40:1) để thu được sản phẩm là chất rắn màu vàng (163mg, hiệu suất 63,5%). ESI-MS m/z : 490,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

tert-Butyl 4-(2-cacbamoyl-6-clo-8-flo-7-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Hỗn hợp của tert-butyl 4-(7-bromo-2-cacbamoyl-6-clo-8-floquinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (80mg, 0,16mmol), axit (3-hydroxynaphtalen-1-yl)boronic (34mg, 0,18mmol), Na_2CO_3 (86mg, 0,82mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (19mg, 0,016mmol) trong dioxan (15mL) và H_2O (5mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được phân chia thành etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (diclometan / MeOH = 30 : 1) để thu được sản phẩm là chất rắn màu vàng (35mg, hiệu suất 40,2%). ESI-MS m/z : 552,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-(4-Acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-8-flo-7-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)quinazolin-2-cacboxamit

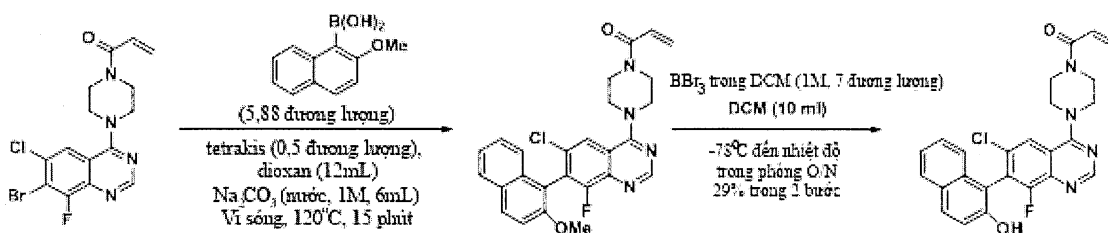
Hỗn hợp của tert-butyl-4-(2-cacbamoyl-6-clo-8-flo- 7-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (35mg, 0,066mmol) trong diclometan (10mL) và CF_3COOH (2mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 0,5 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong diclometan (20mL) và Et_3N (32mg, 0,317mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C và acryloyl clorua (5,4mg, 0,063mmol) trong diclometan (0,8mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 5 phút và làm dừng bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Chiết hỗn hợp bằng diclometan. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (diclometan / MeOH = từ 40 : 1 đến 15 : 1) để thu được sản phẩm là chất rắn màu trắng (33mg). ESI-MS m/z : 506,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-(4-Acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-7-(3-hydroxynaphtalen-1-yl)quinazolin-2-cacbonitril

Bổ sung $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (68mg, 0,326mmol) vào hỗn hợp được khuấy của 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-clo-7-(3-hydroxynaphtalen-1-yl) quinazolin-2-cacboxamit (33mg, 0,065mmol) và Et_3N (33mg, 0,326mmol) trong diclometan (20mL) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp tạo ra được khuấy trong thời gian 0,5 giờ. Hỗn hợp được làm dừng bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (diclometan /MeOH = 40:1) để thu được sản phẩm là chất rắn màu trắng (6mg, hiệu suất 18,8%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,11 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,48-7,10 (m, 5H), 6,86 (dd, $J = 10,4$ Hz, $J = 16,8$ Hz, 1H), 6,22 (dd, $J = 2,0$ Hz, $J = 16,4$ Hz, 1H), 5,78 (dd, $J = 2,4$ Hz, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,10 (m, 4H), 3,89 (m, 4H). ESI-MS m/z : 488,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 52

Tổng hợp hợp chất 1-(4-(6-clo-8-flo-7-(2-hydroxynaphtalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



1-(4-(6-clo-8-flo-7-(2-metoxynaphtalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Bổ sung axit (2-metoxynaphtalen-1-yl)boronic (904mg, 98%, 5,88 đương lượng) và tetrakis (431mg, 0,5 đương lượng) vào trong hỗn hợp của 1-(4-(7-bromo-6-clo-8-floquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (297mg, 1,0 đương lượng) trong 1,4-dioxan (12mL) và dung dịch nước Na_2CO_3 (1M, 6mL) trong ống gần kín. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 15

phút. Sau khi làm mát, hỗn hợp được lọc. Phần dịch lọc được pha loãng bằng etyl axetat, và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ đã tách được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Phần còn lại được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

1-(4-(6-clo-8-flo-7-(2-hydroxynaphtalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

To dung dịch chứa hợp chất 1-(4-(6-clo-8-flo-7-(2-metoxynaphtalen-1-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on thu được ở trên trong diclometan (10mL) ở nhiệt độ -78°C , BBR_3 trong DCM (1M, 4,7mL, 7 đương lượng) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được làm dừng bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp được phân chia thành diclometan và nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel ($\text{MeOH}/\text{DCM} = 1\text{-}10\%$) để thu được sản phẩm mong muốn (100mg, hiệu suất 29% trong 2 bước) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,98 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,34 (m, 3 H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 17, 10,5$ Hz, 1H), 6,18 (dd, $J = 17, 2,5$ Hz, 1H), 6,18 (dd, $J = 10,5, 2,5$ Hz, 1H), 3,96-3,79 (m, 8H). ESI-MS m/z : 463,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 53

Thử nghiệm phân tích sinh hóa đối với các hợp chất

Các hợp chất thử nghiệm được điều chế thành các dung dịch gốc 10mM trong DMSO (Fisher cat# BP-231-100). KRAS G12C 1-169, protein gắn thẻ his, nạp GDP được pha loãng thành $2\mu\text{M}$ trong hệ đệm (20mM Hepes, 150mM NaCl, 1mM MgCl_2). Các hợp chất được thử nghiệm về hoạt tính như sau:

Các hợp chất được pha loãng tới nồng độ thử nghiệm cuối cùng 50X trong DMSO trong các đĩa bảo quản 96 lỗ. Các dung dịch hợp chất nguyên liệu được tạo xoáy trước khi sử dụng và theo dõi cẩn thận về bất kỳ dấu hiệu kết tủa nào. Các dung dịch pha loãng như sau:

- Đối với nồng độ hợp chất cuối cùng 100 μ M, hợp chất được pha loãng thành 5000 μ M (5 μ L dung dịch hợp chất gốc 10mM + 5 μ L DMSO) và được trộn kết hợp đều bằng pipet chuẩn độ.
- Đối với nồng độ hợp chất cuối cùng 30 μ M, các hợp chất được pha loãng thành 1500 μ M (3 μ L dung dịch hợp chất gốc 10mM + 17 μ L DMSO) và được trộn kết hợp đều bằng pipet chuẩn độ.
- Đối với nồng độ hợp chất cuối cùng 10 μ M, các hợp chất được pha loãng thành 500 μ M (2 μ L dung dịch hợp chất gốc 10mM + 38 μ L DMSO) và được trộn kết hợp đều bằng pipet chuẩn độ.

Bổ sung 49 μ L dung dịch protein gốc vào mỗi một lỗ của đĩa PCR 96 lỗ (Fisher cat# 1423027). Bổ sung 1 μ L các hợp chất pha loãng 50X vào các lỗ thích hợp trong đĩa PCR sử dụng dụng cụ chuẩn độ 12 kênh. Các hỗn hợp phản ứng được trộn kết hợp cẩn thận và hoàn toàn bằng cách hút chuẩn độ lên/xuống bằng dụng cụ chuẩn độ đa kênh thể tích 200 μ L. Đĩa được gắn kín bằng lá nhôm gắn kín và được bảo quản trong ngăn chứa ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, 2 giờ hoặc 24 giờ. Sau đó, 5 μ L axit formic 2% (Fisher cat# A117) trong DI H₂O được bổ sung vào mỗi một lỗ, tiếp theo bằng cách trộn kết hợp bằng pipet chuẩn độ. Sau đó, đĩa được gắn kín lại bằng lá nhôm gắn kín và được bảo quản trên nước đá khô cho tới khi được phân tích như mô tả dưới đây.

Các thử nghiệm mô tả ở trên được phân tích bằng phương pháp phổ khối theo phương thức sau:

Dụng cụ MS được thiết đặt ở chiều phân cực dương, độ phân giải 2 GHz và phương thức khối lượng thấp (1700) và được cho cân bằng trong thời gian 30 phút. Sau đó, dụng cụ được hiệu định, chuyển sang phương thức thu nhận và phương pháp thích hợp đã nạp.

Sau thời gian cân bằng 30 phút nữa, lô trống (tức là, hệ đệm) được hoạt động để bảo đảm thiết bị vận hành chính xác. Các mẫu được làm tan đông ở nhiệt độ 37°C trong thời gian 10 phút, được ly tâm nhanh, và chuyển lên dụng cụ ly tâm bench top. Các lỗ A1 và H12 được thêm chuẩn bằng 1 μ L peptit nội chuẩn 500uM, và các đĩa được ly tâm

với tốc độ 2000 x g trong thời gian 5 phút. Sau đó, phương pháp được thao tác và khối lượng của mỗi một lỗ riêng biệt được ghi lại.

Khối lượng (tốt hơn là dữ liệu tích hợp) của mỗi một lỗ được chèn vào trong bản đồ đĩa và được xuất ra từ phân tích. Khối lượng của các chất chuẩn nội cũng được xuất ra. Dữ liệu tại 50 ppm được trích xuất cho trạng thái nạp +19, và việc nhận dạng lỗ A1 được ấn định nhờ sử dụng mẫu thêm chất chuẩn nội và được tích hợp. Dữ liệu đỉnh được xuất ra dưới dạng một danh sách TOF và các bước ở trên được lặp lại từng bước một, đối với các trạng thái nạp +20, 21, 22, 23, 24, và 25.

Các phân tích in vitro khác như sau:

Ức chế sự sinh trưởng tế bào:

Khả năng của các hợp chất đích ức chế sinh trưởng tế bào qua trung gian RAS được đánh giá và chứng minh như sau. Các tế bào biểu hiện kiểu hoang dại hoặc RAS đột biến được cấy vào trong các đĩa 96 lỗ, đáy tròn trong, màu trắng với mật độ 5000 tế bào mỗi lỗ. Tế bào được để cho bám dính trong thời gian khoảng 2 giờ sau khi cấy, trước khi bổ sung hợp chất theo sáng chế. Sau một số giờ nhất định (ví dụ, 24 giờ, 48 giờ, hoặc 72 giờ sinh trưởng tế bào), quá trình tăng sinh tế bào được xác định bằng cách xác định tổng lượng ATP nhờ sử dụng chất phản ứng hiệu giá tế bào Cell Titer Glo (Promega) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Các mức tăng sinh EC50 được xác định bằng cách phân tích các đáp ứng liều lượng hợp chất 8 điểm với các khoảng giãn cách nửa loga giảm từ 100 μ M.

Ức chế lộ trình tín hiệu qua trung gian RAS:

Khả năng của các hợp chất bộc lộ ở đây trong việc ức chế sự truyền tín hiệu qua trung gian RAS được đánh giá và chứng minh như sau. Các tế bào biểu hiện kiểu hoang dại hoặc RAS đột biến (như G12C, G12V, hoặc G12A) được xử lý bằng hoặc không cần hợp chất đích (tế bào đối chứng). Quá trình ức chế sự truyền tín hiệu RAS bởi một hoặc nhiều hợp chất đích được chứng minh bằng sự suy giảm về mức trạng thái ổn định của MEK phosphoryl hóa và/hoặc sự liên kết Raf trong các tế bào được xử lý bằng một hoặc nhiều hợp chất đích so với tế bào đối chứng.

Ức chế lộ trình tín hiệu qua trung gian RAS:

Khả năng của các hợp chất bộc lộ ở đây trong việc ức chế sự truyền tín hiệu qua trung gian RAS được đánh giá và chứng minh như sau. Các tế bào biểu hiện kiểu hoang dại hoặc RAS đột biến (như G12C, G12V, hoặc G12A) được xử lý bằng hoặc không cần hợp chất đích (tế bào đối chứng). Quá trình ức chế sự truyền tín hiệu RAS bởi một hoặc nhiều hợp chất đích được chứng minh bằng tỷ lệ phần trăm liên kết của hợp chất với protein RAS đột biến tại G12C ở các tế bào được xử lý bằng một hoặc nhiều hợp chất đích so với tế bào đối chứng.

Ức chế lộ trình tín hiệu qua trung gian RAS:

Khả năng của các hợp chất được bộc lộ ở đây trong việc ức chế sự truyền tín hiệu qua trung gian RAS được đánh giá và chứng minh như sau. Các tế bào biểu hiện kiểu hoang dại hoặc RAS đột biến (như G12C, G12V, hoặc G12A) được xử lý bằng hoặc không cần hợp chất đích (tế bào đối chứng). Quá trình ức chế sự truyền tín hiệu RAS bởi một hoặc nhiều hợp chất đích được chứng minh bằng sự suy giảm về liên kết của phức RAS với các phân tử truyền tín hiệu xuôi dòng (ví dụ, Raf) ở các tế bào được xử lý bằng một hoặc nhiều hợp chất đích so với tế bào đối chứng.

Mỗi một trong số các hợp chất ở Bảng 1 được thử nghiệm theo các phương pháp ở trên và được phát hiện liên kết theo kiểu đồng hóa trị với KRAS G12C ở mức ít nhất khoảng 5% (tức là, ít nhất khoảng 5% lượng protein có mặt trong lỗ được phát hiện liên kết theo kiểu đồng hóa trị với hợp chất thử nghiệm).

Bảng 2

Hoạt tính của các hợp chất đại diện*

STT	% liên kết	STT	% liên kết	STT	% liên kết	STT	% liên kết
1	+++	2	+	3	+	4	++++
5	+++	6	+++	7	++++	8	++
9	+++	10	++	11	++++	12	+
13	++	14	++	15	+++	16	++
17	+	18	++	19	++	20	+
21	+++	22	+	23	++	24	+

STT	% liên kết	STT	% liên kết	STT	% liên kết	STT	% liên kết
25	++	26	++	27	++	28	+
29	+	30	+	31	+	32	+
33	++	34	+++	35	+	36	+
37	++	38	++	39	+	40	+++
41	+	42	+++	43	+++	44	+++
45	+	46	++++	47	++++	48	++++
49	++++	50	+	51	++++	52	++++
53	++++	54	++	55	++++	56	++++
57	+	58	+++	59	++++	60	+
61	+	62	+	63	+	64	++
65	+	66	++++	67	+++	68	+
69	+	70	+++	71	+	72	++
73	++	74	+++	75	+	76	+
77	+++	78	+	79	+	80	+
81	+++	82	+	83	++	84	++
85	+++	86	+	87	+	88	+
89	+	90	+	91	++	92	+
93	+	94	++	95	++	96	+
97	++	98	+	99	+++	100	+++
101	+++	102	+++	103	++	104	+++
105	+	106	++++	107	++++	108	++
109	++++	110	+++	111	+++	112	+++
113	+++	114	+++	115	+++	116	++
117	+++	118	+++	119	+++	120	+++
121	++++	122	++	123	++++	124	+++
125	++++	126	++++	127	++++	128	+++
129	+	130	+	131	+	132	+++
133	++	134	++	135	+	136	++
137	+	138	++++	139	++++	140	+++
141	+	142	+	143	+++	144	+
145	++++	146	++++	147	++	148	+++

STT	% liên kết	STT	% liên kết	STT	% liên kết	STT	% liên kết
149	+	150	++++	151	+	152	+++
153	++++	154	++	155	++	156	++
157	+	158	++++	159	+++	160	+
161	++	162	+	163	+	164	+
165	N/A	166	+	167	+	168	++
169	+++	170	+	171	+++	172	+++
173	++++	174	++	175	+++	176	+++
177	+	178	+	179	+	180	+
181	+	182	+++	183	+++	184	++++
185	++	186	+++	187	+++	188	+++
189	++	190	+	191	+++	192	++
193	++	194	++++	195	++++	196	++++
197	++	198	++++	199	N/A	200	++
201	+++	202	+++	203	++++	204	+++
205	+	206	+++	207	++++	208	++++
209	++++	210	++++	211	+	212	++++
213	++	214	+	215	++	216	+
217	+++	218	+++	219	+	220	+++
221	++	222	+++	223	+	224	+++
225	++	226	+	227	++++	228	+
229	++	230	+	231	+++	232	+
233	+++	234	++++	235	+++	236	+++
237	++++	238	+++	239	+++	240	+++
241	+	242	++++	243	++++	244	+
245	+	246	++++	247	+++	248	N/A
249	+	250	++	251	++++	252	++++
253	++++	254	+++	255	+++	256	+++
257	++++	258	++	259	+++	260	++
261	+	262	+	263	+	264	++
265	+	266	+++	267	+	268	+++
269	+++	270	+++	271	+++	272	++++

STT	% liên kết	STT	% liên kết	STT	% liên kết	STT	% liên kết
273	++++	274	++++	275	++	276	+
277	+	278	++	279	+++	280	+++
281	++	282	+++	283	++	284	++++
285	+++	286	+	287	++	288	++
289	+++	290	+++	291	++++	292	+
293	++++	294	++++	295	+	296	+
297	+	298	++	299	+	300	++
301	++	302	+++	303	++	304	++
305	++	306	++	307	++	308	+++
309	+++	310	++++	311	+++	312	++++
313	+++	314	++++	315	+	316	++
317	N/A	318	+	319	++	320	++
321	+	322	+++	323	+++	324	+
325	++	326	+	327	++	328	+
329	++	330	++	331	++	332	++
333	+	334	++++	335	++++	336	+++
337	+	338	++	339	++++	340	++++
341	++++	342	++++	343	+++	344	+++
345	++++	346	++++	347	++++	348	++++
349	+++	350	++++	351	++++	352	++++
353	++++	354	++++	355	++++	356	+++
357	++++	358	++++	359	++++	360	++++
361	++++	362	++	363	++++	364	++++
365	++++	366	++++	367	++++	368	++++
369	++++	370	+	371	++	372	+++
373	+++	374	+++	375	+++	376	N/A

* Liên kết đối với các hợp chất 1-47 được xác định tại 24 giờ; liên kết đối với các hợp chất 48-246 được xác định tại thời điểm 2 giờ; liên kết đối với các hợp chất 247-375 được xác định tại thời điểm 30 phút. N/A = kết quả treo

+ để chỉ hoạt tính liên kết từ 5% đến 25%

++ để chỉ hoạt tính liên kết cao hơn 25% và lên tới 50%

+++ để chỉ hoạt tính liên kết cao hơn 50% và lên tới 75%

++++ để chỉ hoạt tính liên kết cao hơn 75%

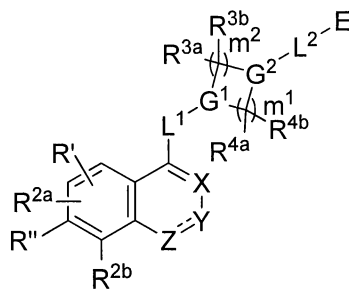
Toàn bộ nội dung của tất cả các tài liệu patent Mỹ, công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ, đơn yêu cầu cấp patent Mỹ, các patent nước ngoài, các đơn yêu cầu cấp patent nước ngoài và các công bố không patent đề cập trong bản mô tả này hoặc bản dữ liệu đơn đính kèm được kết hợp tham khảo trong sáng chế này, trong phạm vi không mâu thuẫn với phần mô tả của bản mô tả này.

Toàn bộ nội dung của các đơn yêu cầu cấp patent tạm thời Mỹ số 61/889,460 nộp ngày 10/10/2013, đơn yêu cầu cấp patent tạm thời Mỹ số 62/034,619 nộp ngày 7/08/2014, đơn yêu cầu cấp patent tạm thời Mỹ số 62/052,366 nộp ngày 18/09/2014, đơn yêu cầu cấp patent Jordan số 289/2014 nộp ngày 9/10/2014 và đơn yêu cầu cấp patent Đài Loan với tiêu đề “INHIBITORS OF KRAS G12C” nộp ngày 9/10/2014 được kết hợp tham khảo trong sáng chế này.

Từ phần mô tả trên đây, sẽ nhận ra rằng, mặc dù các phương án cụ thể theo sáng chế đã được mô tả ở đây nhằm mục đích minh họa, những phương án biến đổi khác nhau có thể được thực hiện mà không nằm ngoài phạm vi yêu cầu bảo hộ của sáng chế. Do đó, sáng chế không bị giới hạn ngoại trừ các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức (I') sau:



(I')

hoặc muối được dụng, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể được dụng của nó, trong đó:

mỗi G^1 và G^2 độc lập là N hoặc CH;

mỗi X và Y độc lập là N, NR^5 hoặc CR^6 ;

Z là N hoặc CR^{6a} , hoặc Z là NH khi Y là C=O;

L^1 là liên kết hoặc NR^7 ;

L^2 là liên kết hoặc alkylen;

R' là H;

R'' là heterocyclyl, heteroaryl hoặc aryl;

mỗi R^{2a} và R^{2b} độc lập là H, halo, -OH, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy hoặc C_3 - C_8 xycloalkyl;

R^{3a} và R^{3b} mỗi lần xuất hiện độc lập là H, -OH, - NH_2 , - CO_2H , halo, xyano, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkynyl, hydroxylalkyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, xyanoalkyl, carboxyalkyl, aminylcarbonylalkyl hoặc aminylcarbonyl;

R^{4a} và R^{4b} mỗi lần xuất hiện độc lập là H, -OH, - NH_2 , - CO_2H , halo, xyano, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkynyl, hydroxylalkyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, xyanoalkyl, carboxyalkyl, aminylcarbonylalkyl hoặc aminylcarbonyl;

R^5 mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc C_1 - C_6 alkyl;

R^6 mỗi lần xuất hiện độc lập là H, oxo, xyano, xyanoalkyl, amino, aminylalkyl, aminylalkylaminyl, aminylcarbonyl, aminylsulfonyl, - $CO_2NR^aR^b$, trong đó mỗi R^a và R^b độc lập là H hoặc C_1 - C_6 alkyl hoặc R^a và R^b liên kết với nhau để tạo ra vòng cacbon hoặc vòng dị vòng, alkylaminyl, haloalkylaminyl, hydroxylalkylaminyl, amindinylalkyl, amidinylalkoxy, amindinylalkylaminyl,

guanidinyllalkyl, guanidinyllalkoxy, guanidinyllalkylaminyl, C₁-C₆ alkoxy, aminylalkoxy, alkylaminylalkoxy, alkylcarbonylaminylalkoxy, C₁-C₆ alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyloxy, heteroxyclylalkyloxy, heteroxyclylaminyl, heteroxyclylalkylaminyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyloxy, heteroarylaminyl, heteroarylalkylaminyl, aryl, aryloxy, arylaminyl, arylalkylaminyl hoặc arylalkyloxy;

trong đó khi X là CR⁶ thì R⁶ trong X không là oxo;

R^{6a} là H hoặc alkyl;

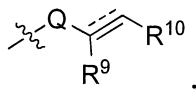
R⁷ là H hoặc C₁-C₆ alkyl

mỗi m¹ và m² độc lập là 1, 2 hoặc 3;

== để chỉ liên kết đơn hoặc đôi sao cho tất cả mọi hóa trị đều được thỏa

mãn; và

E có công thức sau:



trong đó:

≡≡ là liên kết đôi hoặc liên kết ba;

Q là -C(=O)-, -C(=NR^{8'})-, -NR⁸C(=O)-, -S(=O)₂- hoặc -NR⁸S(=O)₂-;

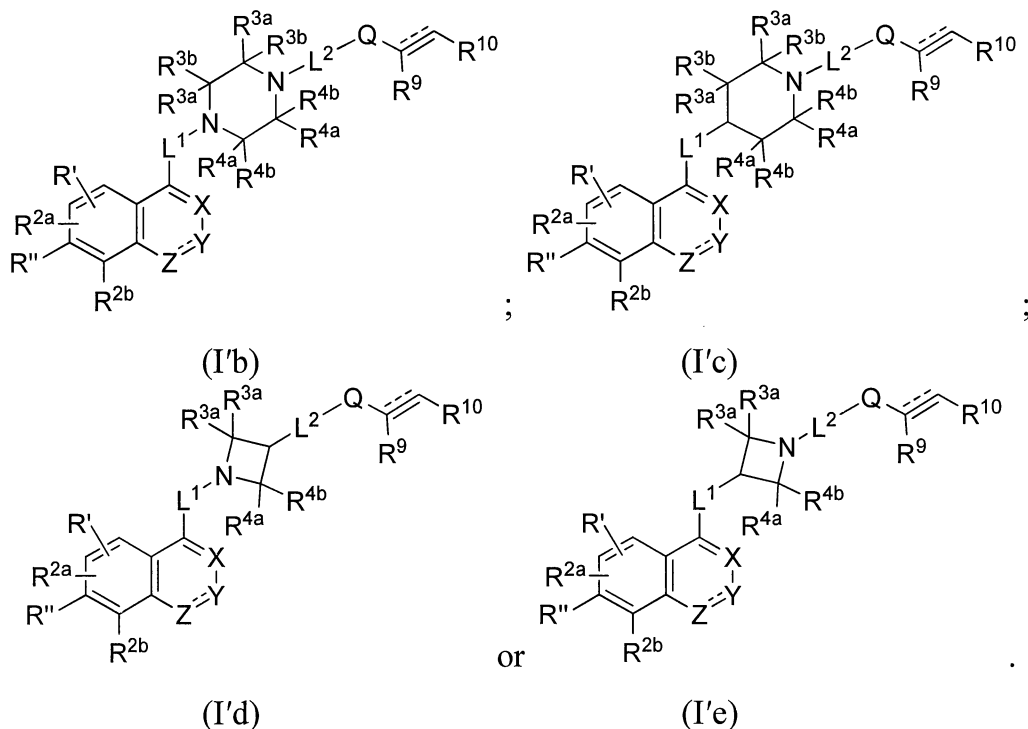
R⁸ là H, C₁-C₆ alkyl hoặc hydroxylalkyl;

R^{8'} là H, -OH, -CN hoặc C₁-C₆ alkyl;

khi ≡≡ là liên kết đôi thì mỗi R⁹ và R¹⁰ độc lập là H, xyano, carboxyl, C₁-C₆ alkyl, alkoxycarbonyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl, heteroaryl hoặc hydroxylalkyl;

khi ≡≡ là liên kết ba thì R⁹ vắng mặt và R¹⁰ là H, C₁-C₆ alkyl, aminylalkyl, alkylaminylalkyl hoặc hydroxylalkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có một trong số các công thức (I'b), (I'c), (I'd) hoặc (I'e) sau:



3. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-2, trong đó R'' là aryl.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-2, trong đó R'' là phenyl.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-2, trong đó R'' là naphtyl.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-2, trong đó R'' là aryl, và R'' không được thế.

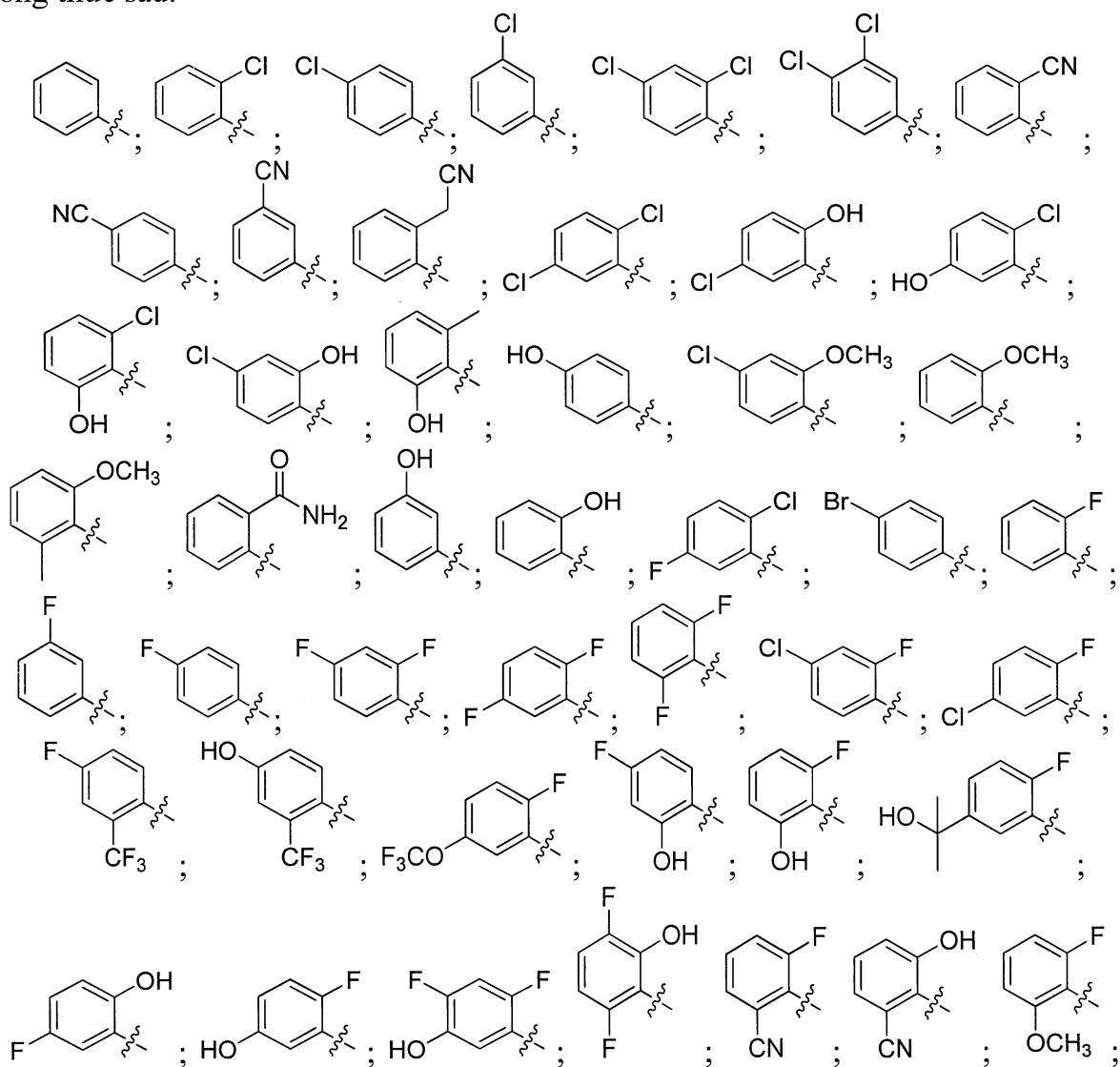
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-2, trong đó R'' là aryl, và R'' được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế.

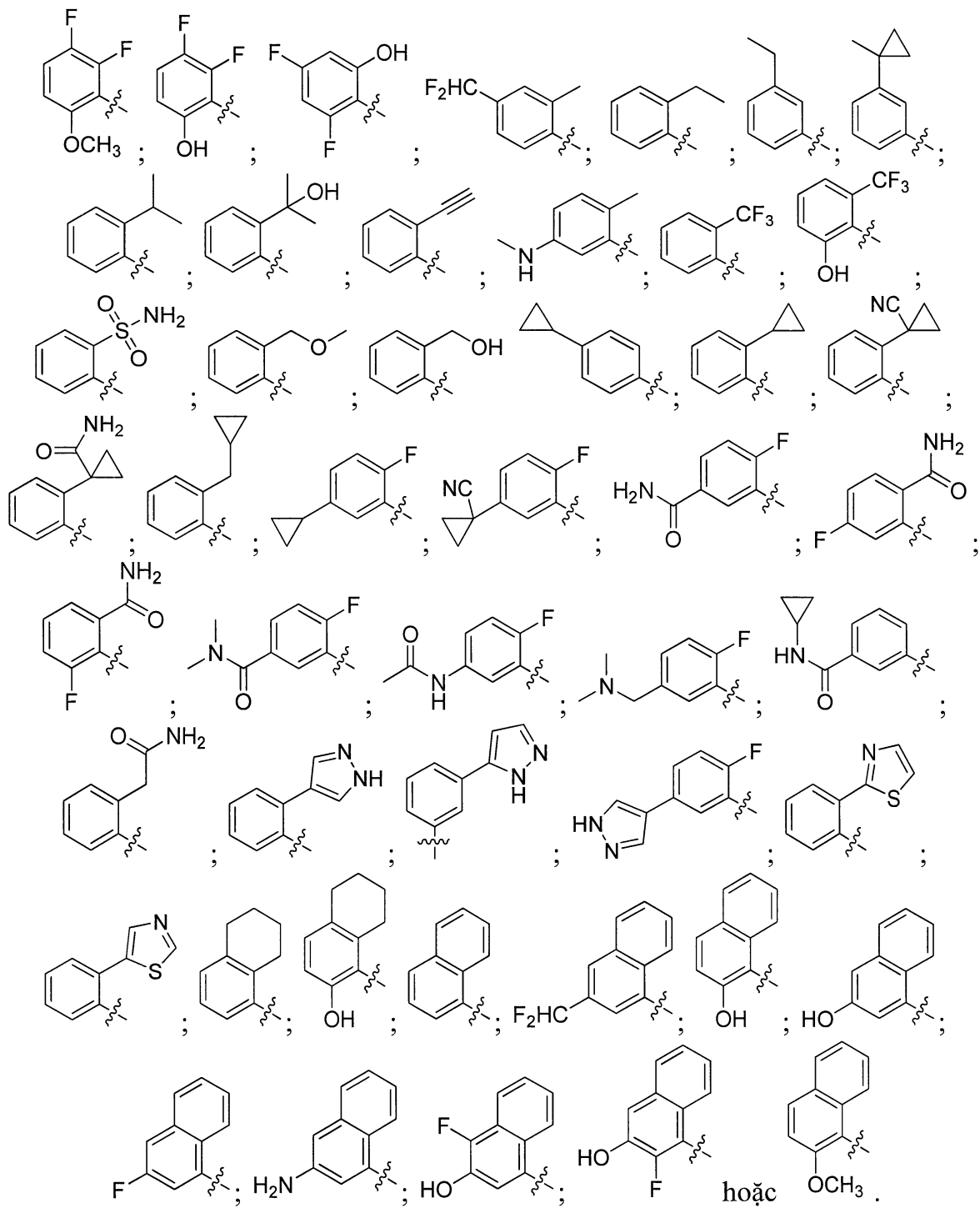
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-2, trong đó R'' là aryl, R'' được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế, và các phân tử thế được chọn từ halo, xyano, xyanoC₁-C₆alkyl, xyanoC₃-C₈xyloalkyl, hydroxyl, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylxycloalkyl, C₂-C₆alkynyl, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆haloalkoxy, C₁-C₆alkylaminyl, C₁-C₆alkylcarbonylaminyl, C₁-C₆hydroxylalkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₁-C₆alkoxyalkyl, aminylsulfon, aminylcarbonyl, aminylcarbonylC₁-C₆alkyl, aminylcarbonylC₃-

C₈xycloalkyl, C₁-C₆alkylaminylcacbonyl, C₃-C₈xycloalkylaminylcacbonyl, C₃-C₈xycloalkylalkyl và C₃-C₈xycloalkyl được ngưng tụ và heteroaryl.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-2, trong đó R'' là aryl, R'' được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, và các phần tử thế được chọn từ flo, clo, bromo, xyano, hydroxyl, hydroxylmetyl, metoxy, metoxymetyl, metyl, etyl, isopropyl, diflometyl, triflometyl, aminylcacbonyl và xyclopropyl.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-2, trong đó R'' có một trong số các công thức sau:





11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-2, trong đó R'' là heteroaryl.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-2, trong đó R'' là heteroaryl, và R'' bao gồm oxy, lưu huỳnh, nitơ hoặc tổ hợp của chúng.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-2, trong đó R'' là heteroaryl, và R'' là thiophenyl, pyridinyl, pyridinonyl, pyrimidinyl, benzooxazolyl, benzoisoxazolyl, benzodioxazolyl, benzoimidazolyl, quinolinyl, quinolinonyl, dihydroquinolinonyl, tetrahydroquinolinyl, quinazolinyl, indazolyl, indolinonyl, benzothiophenyl hoặc dihydrobenzodioxinyl.

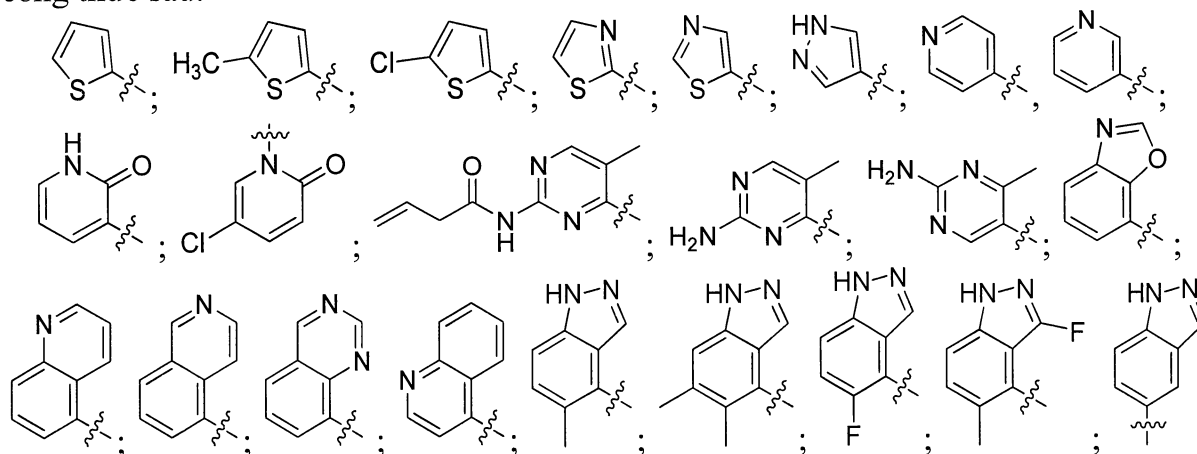
14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-2, trong đó R' là heteroaryl, và R'' không được thế.

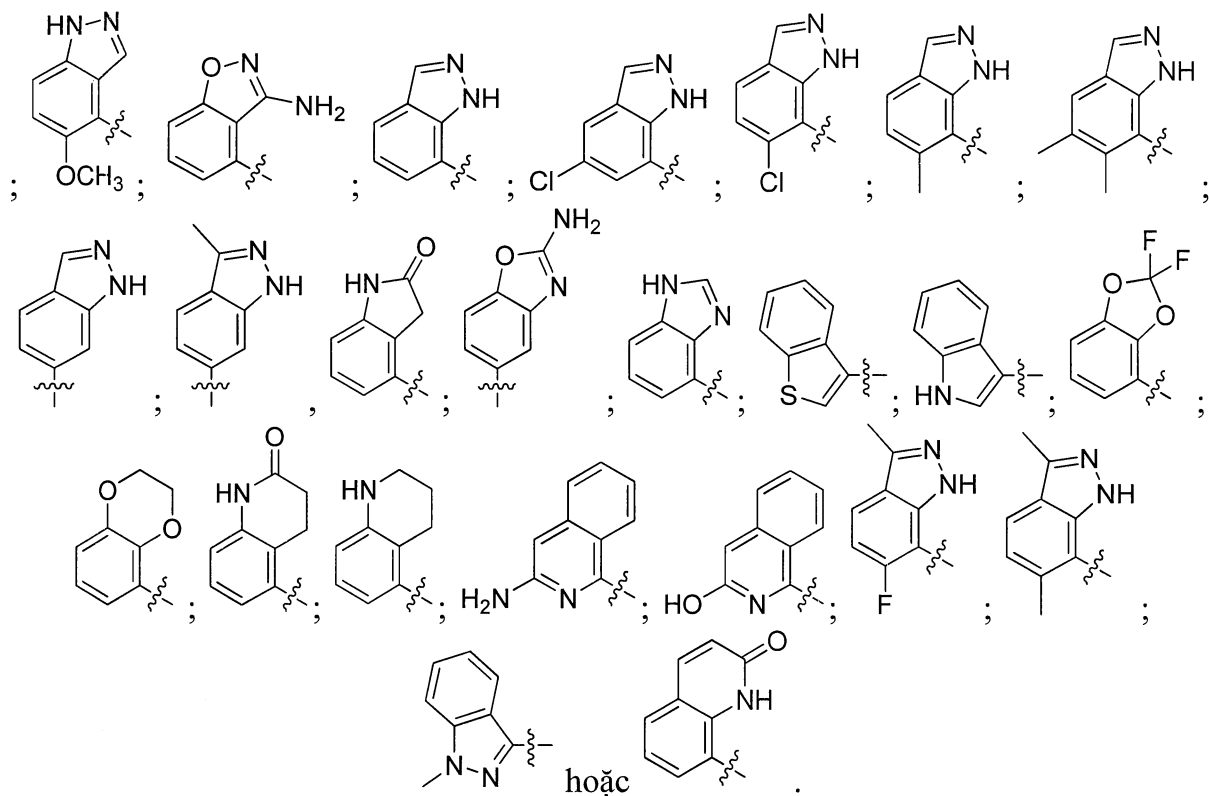
15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-2, trong đó R'' là heteroaryl, và R'' được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế.

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-2, trong đó R'' là heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, và các phần tử thế được chọn từ halo, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, hoặc C₂-C₆alkenylcarbonylaminy.

17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-2, trong đó R'' là heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, và các phần tử thế được chọn từ flo, clo, amino và methyl.

18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-2, trong đó R'' có một trong số các công thức sau:



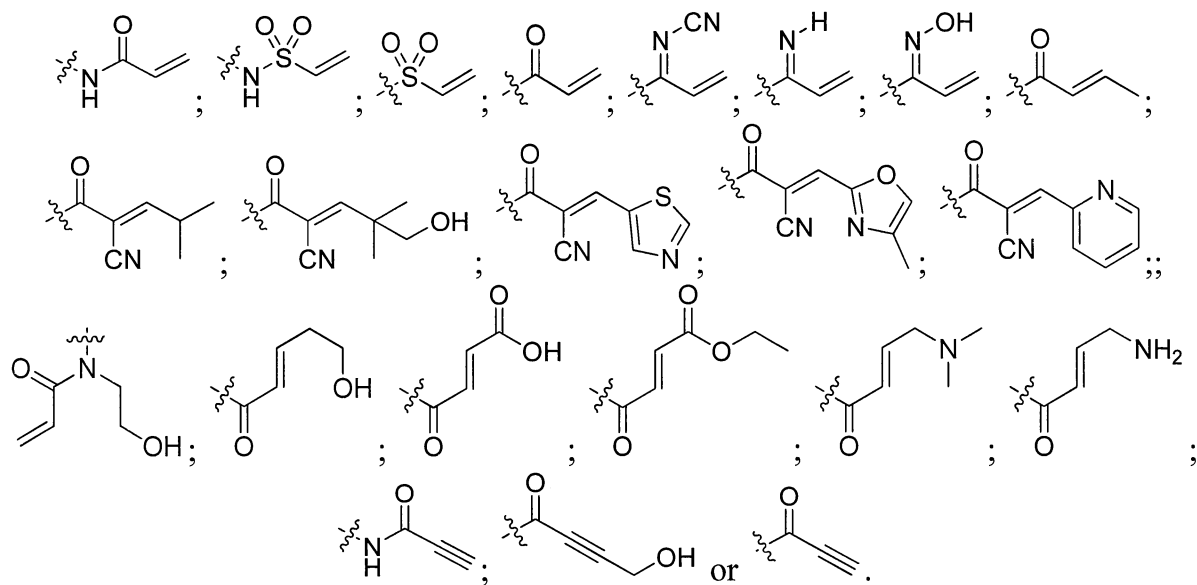


19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-18, trong đó R^{2a} là H.
20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-18, trong đó R^{2a} là halo.
21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-18, trong đó R^{2a} là clo hoặc flo.
22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-18, trong đó R^{2a} là C_1 - C_6 alkyl.
23. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-18, trong đó R^{2a} là C_3 - C_8 xycloalkyl.
24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-18, trong đó R^{2a} là xyclopropyl.
25. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-24, trong đó R^{2b} là H.
26. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-24, trong đó R^{2b} là halo.

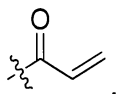
27. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-24, trong đó R^{2b} là clo hoặc flo.

28. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-27, trong đó Q là $-C(=O)-$.

29. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-28, trong đó E có một trong số các công thức sau:



30. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-28, trong đó E có công thức sau:



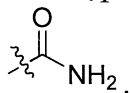
31. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-30, trong đó L^1 là liên kết.

32. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-31, trong đó L^2 là liên kết.

33. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-32, trong đó R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} và R^{4b} là H.

34. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-32, trong đó R^{3a} hoặc R^{4a} là aminylcarbonyl.

35. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-32, trong đó R^{3a} hoặc R^{4a} là



36. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-32, trong đó R^{3a} hoặc R^{4a} là xyano hoặc xyanoalkyl.

37. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-32, trong đó R^{3a} hoặc R^{4a} là xyanometyl.

38. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-37, trong đó Z là N.

39. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-37, trong đó Z là N, và X là N.

40. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-37, trong đó Z là N, và Y là N.

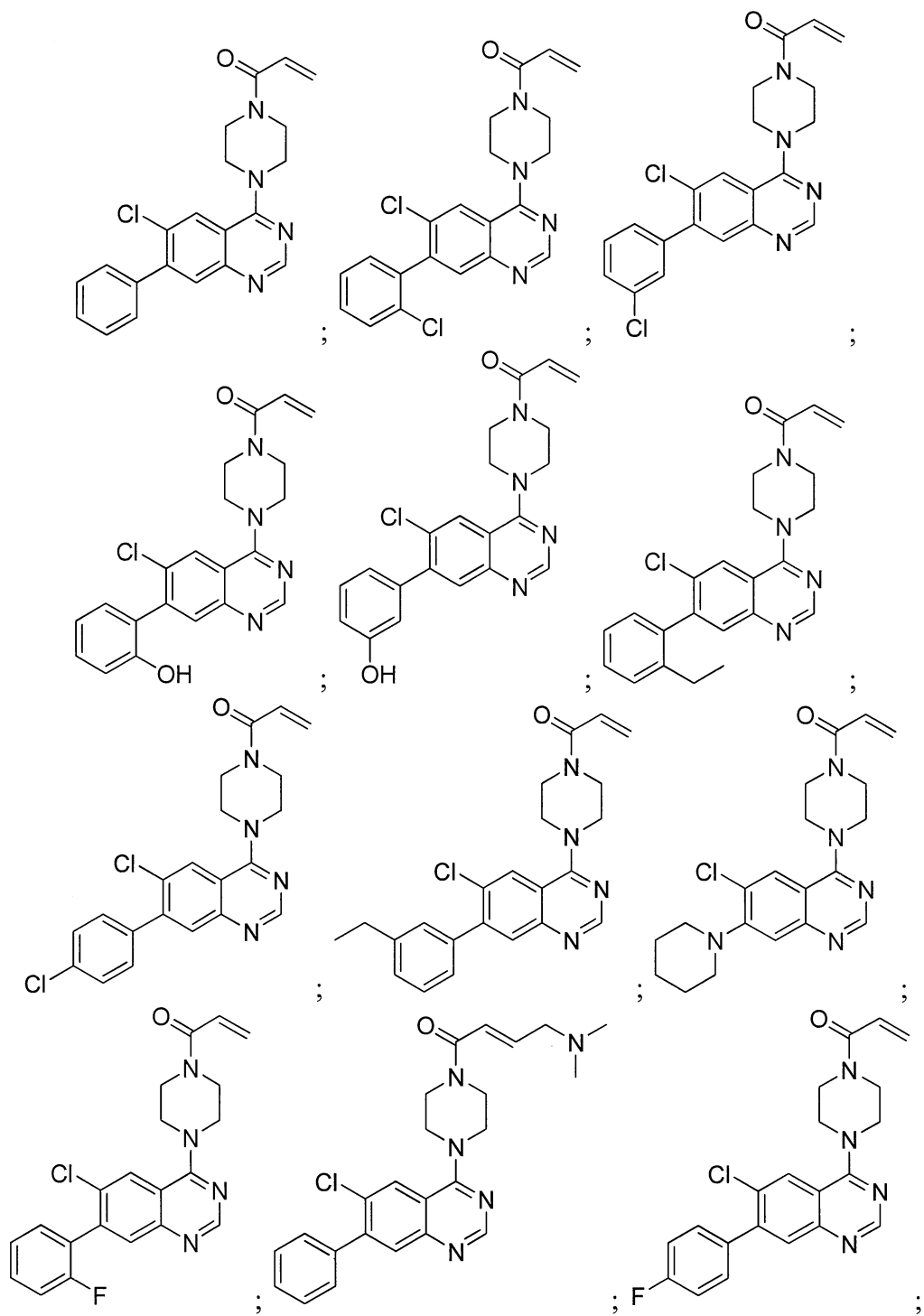
41. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-37, trong đó Z là N, X là N và Y là CR^6 , trong đó R^6 là H.

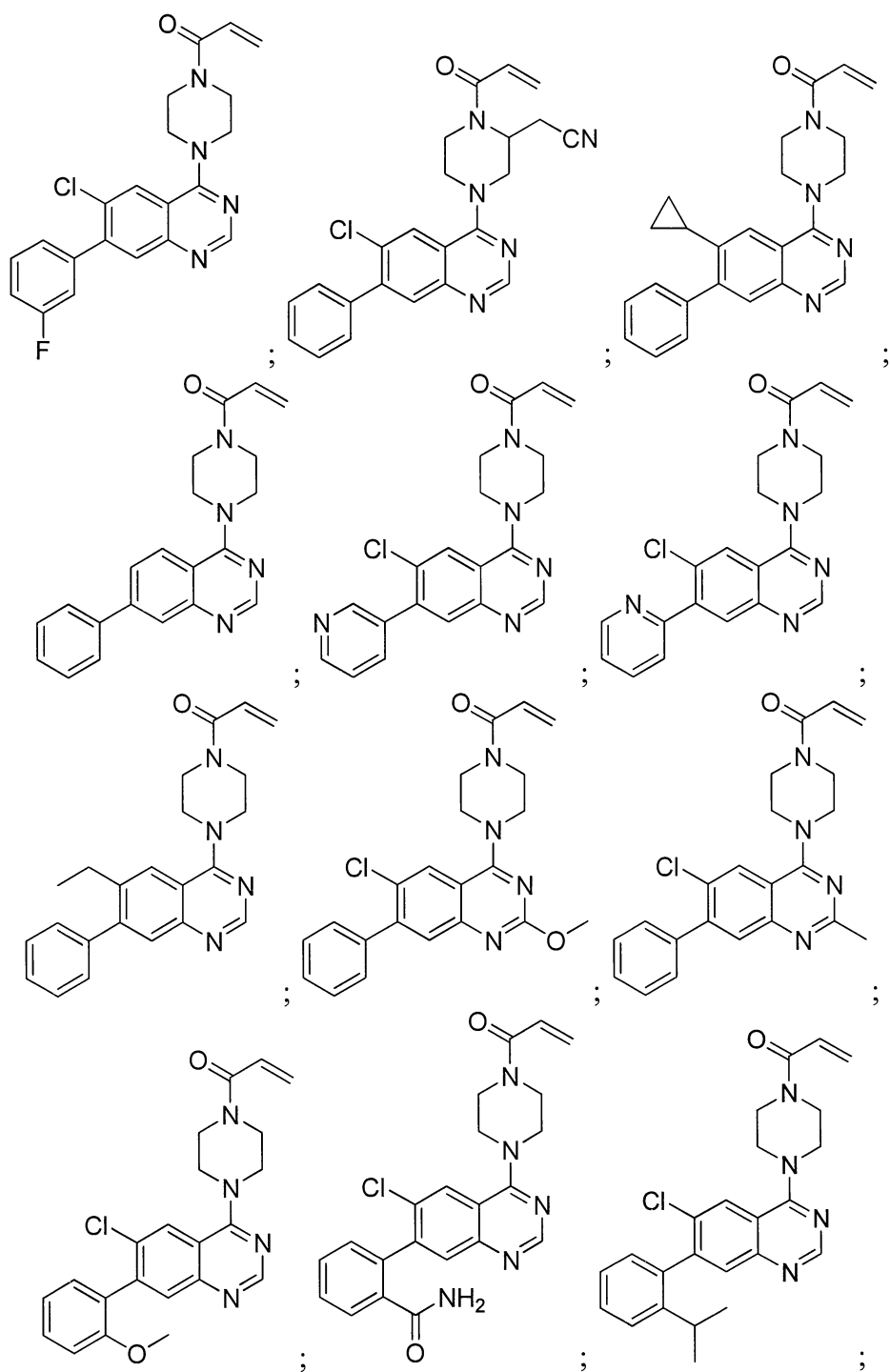
42. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-37, trong đó Z là N, và Y là CR^6 , trong đó R^6 là H, và X là CR^6 , trong đó R^6 là xyano, metoxy hoặc amino.

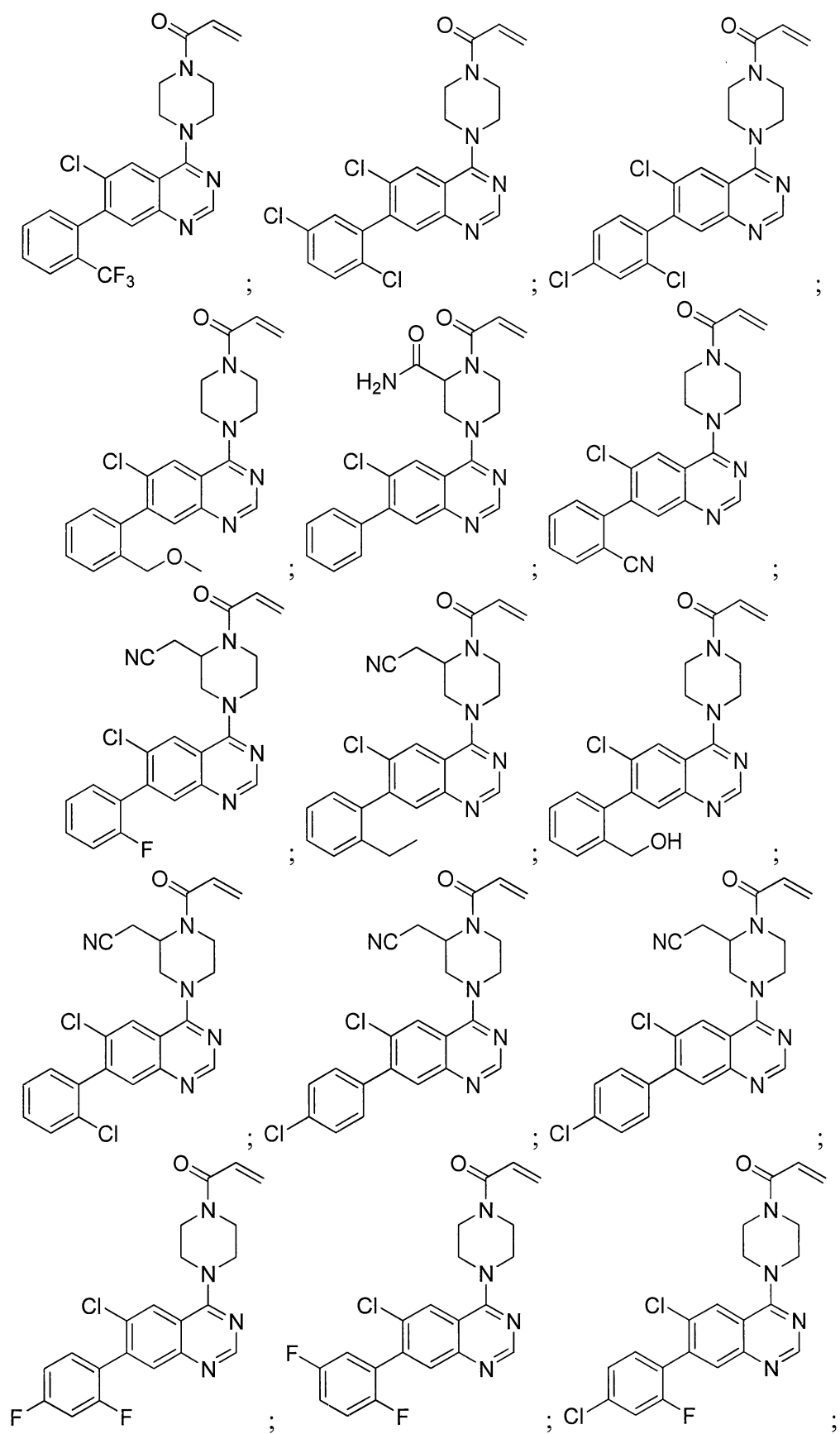
43. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-37, trong đó Z là N, và Y là CR^6 , trong đó R^6 là H, và X là CR^6 , trong đó R^6 là xyano.

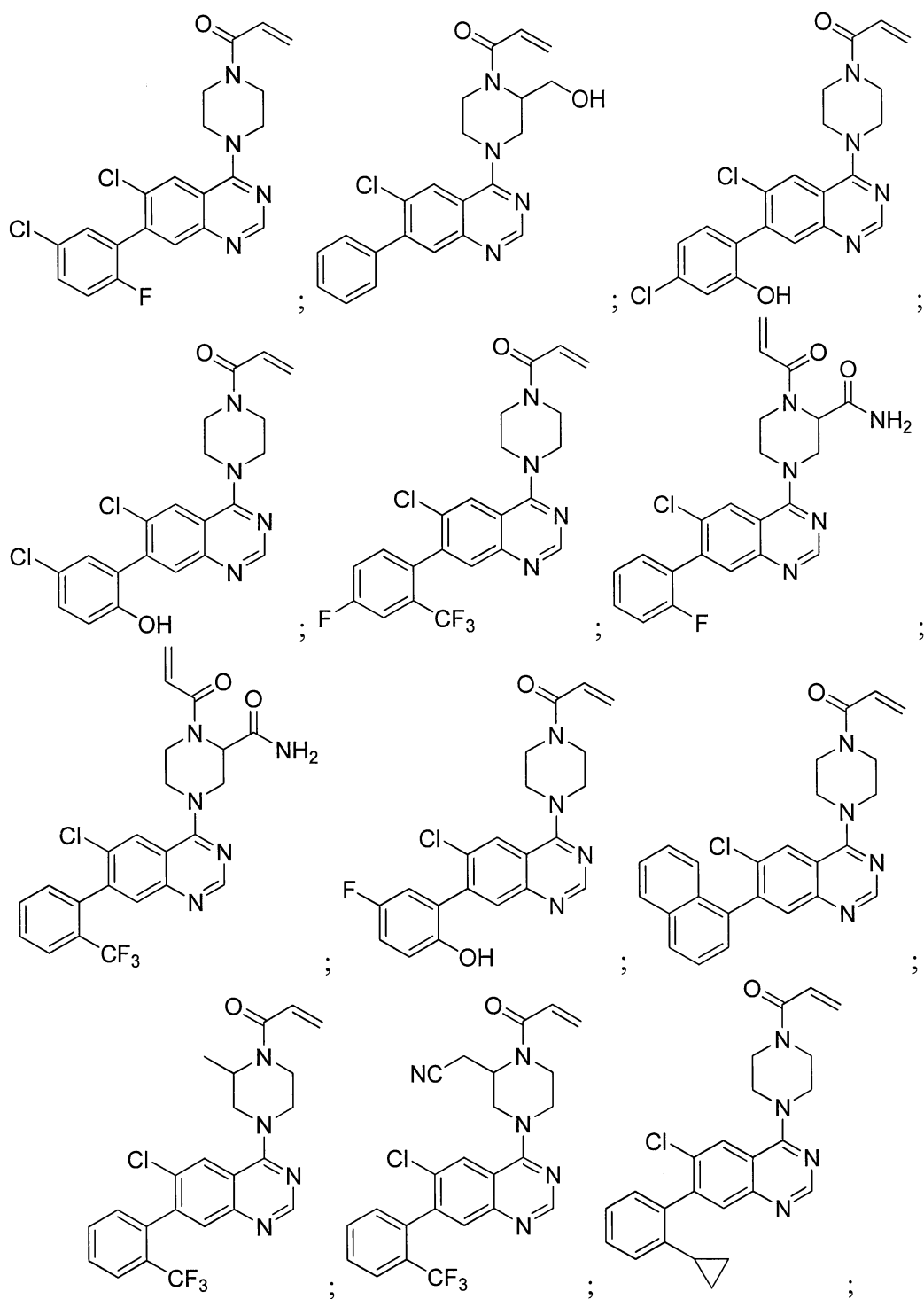
44. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-37, trong đó Z là N, Y là N và X là CR^6 , trong đó R^6 là H.

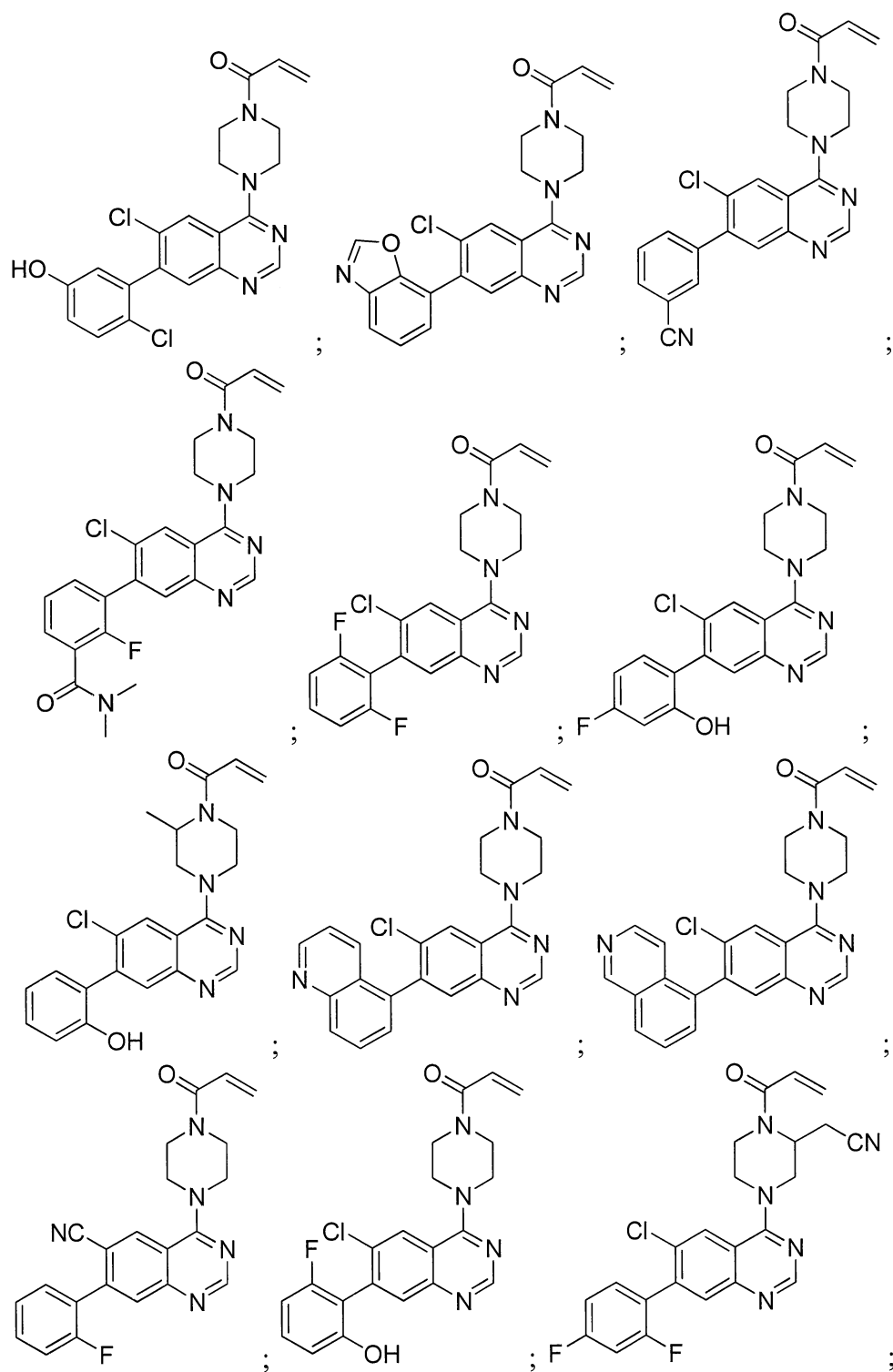
45. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có một trong số các công thức sau:

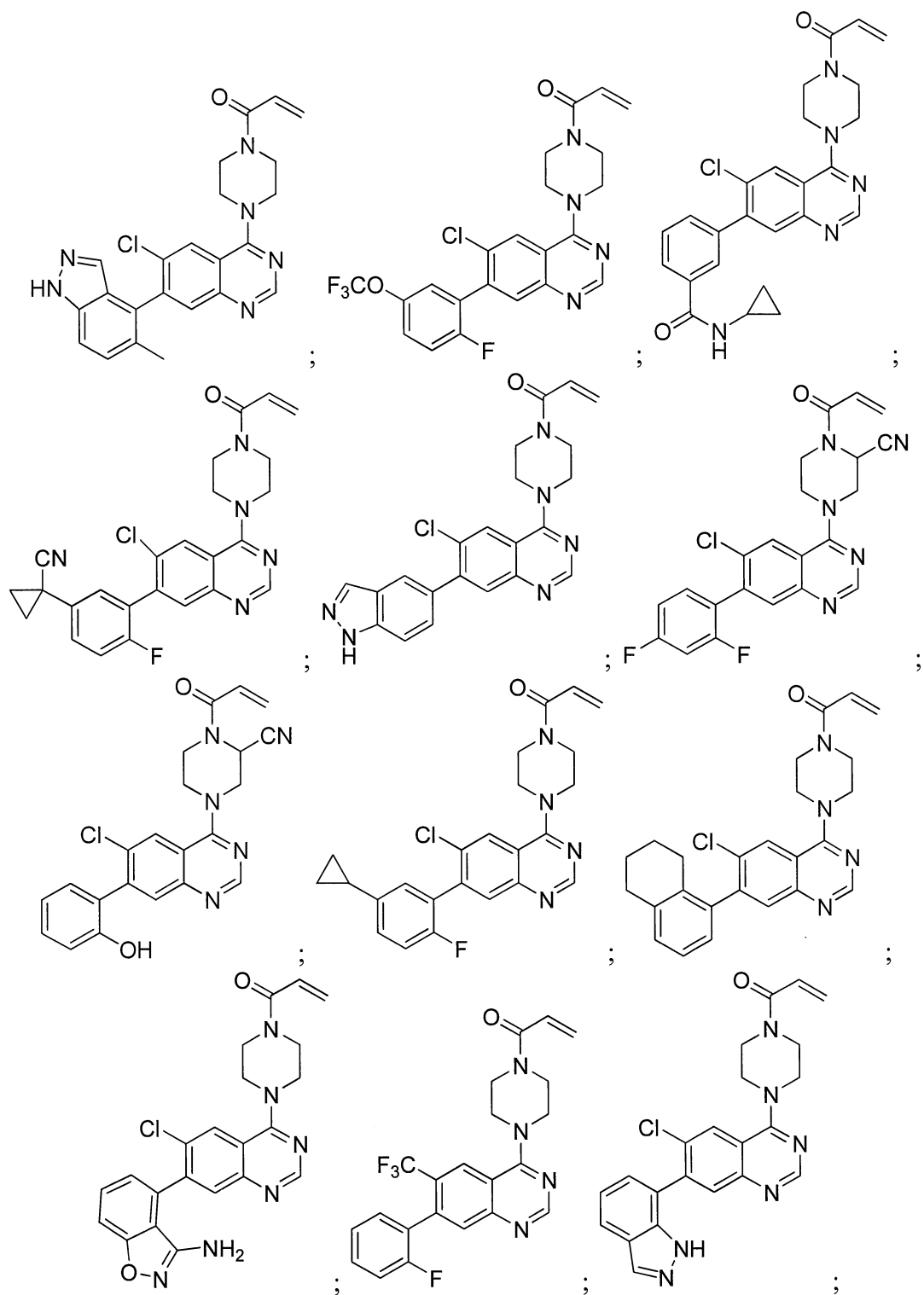


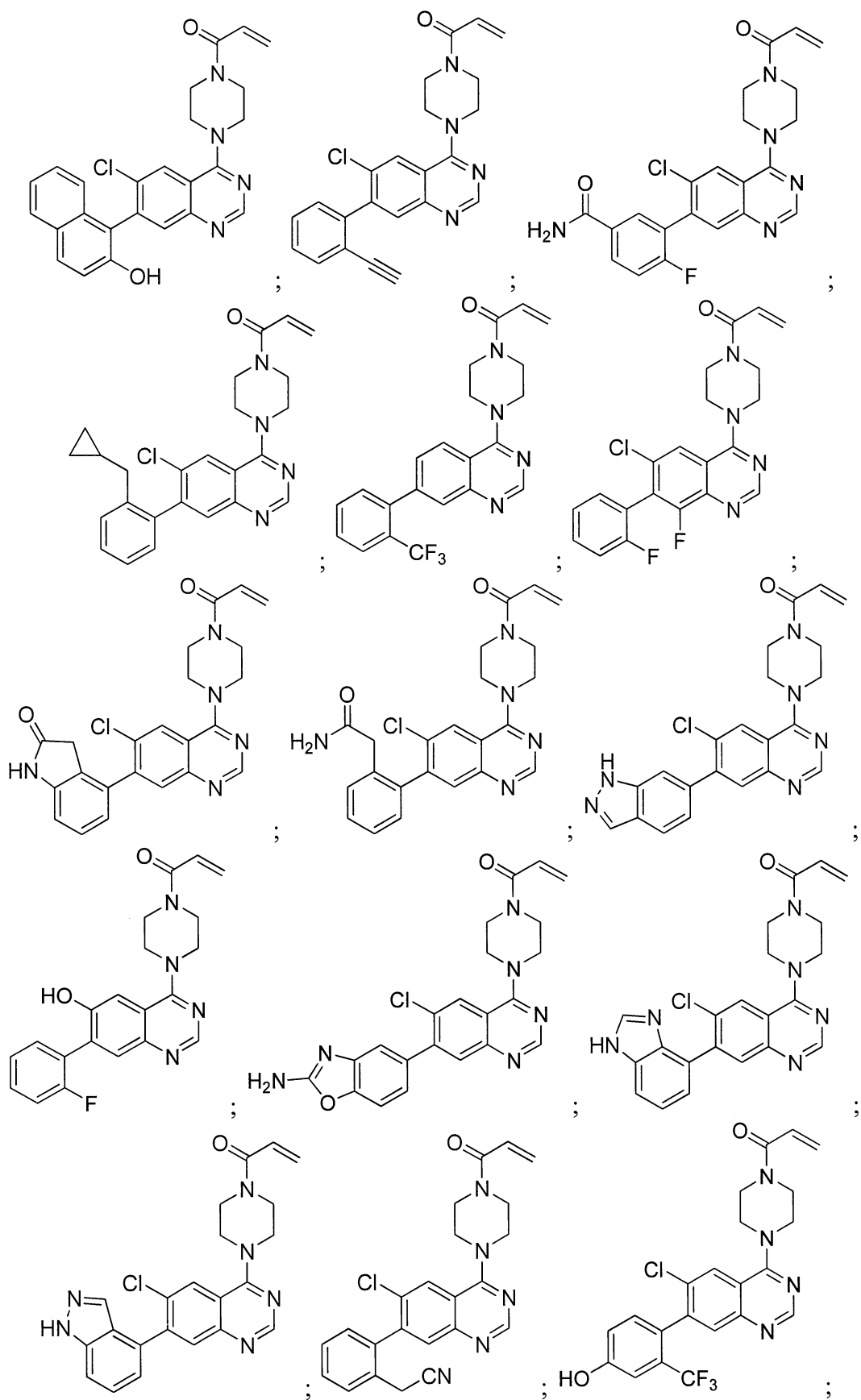


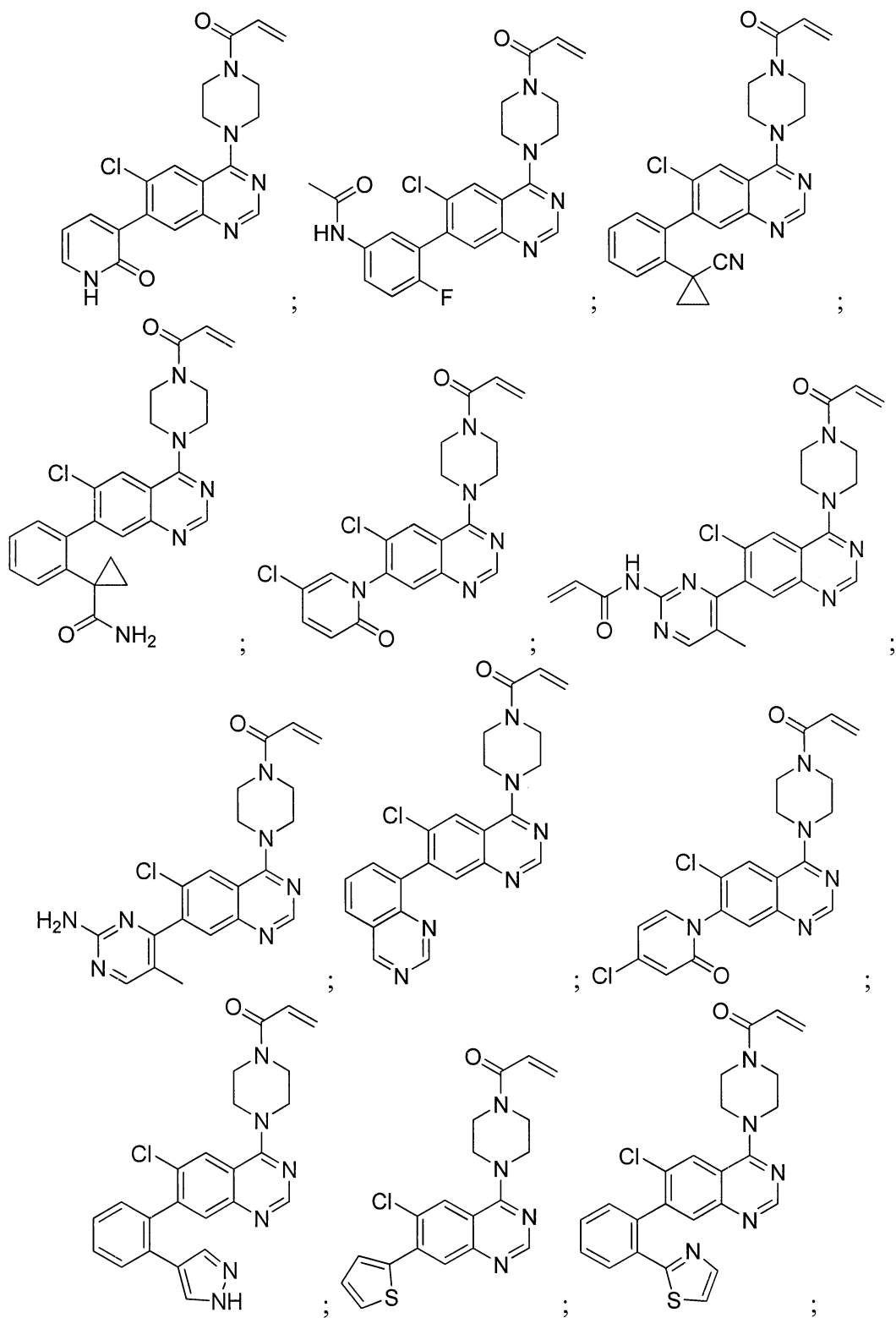


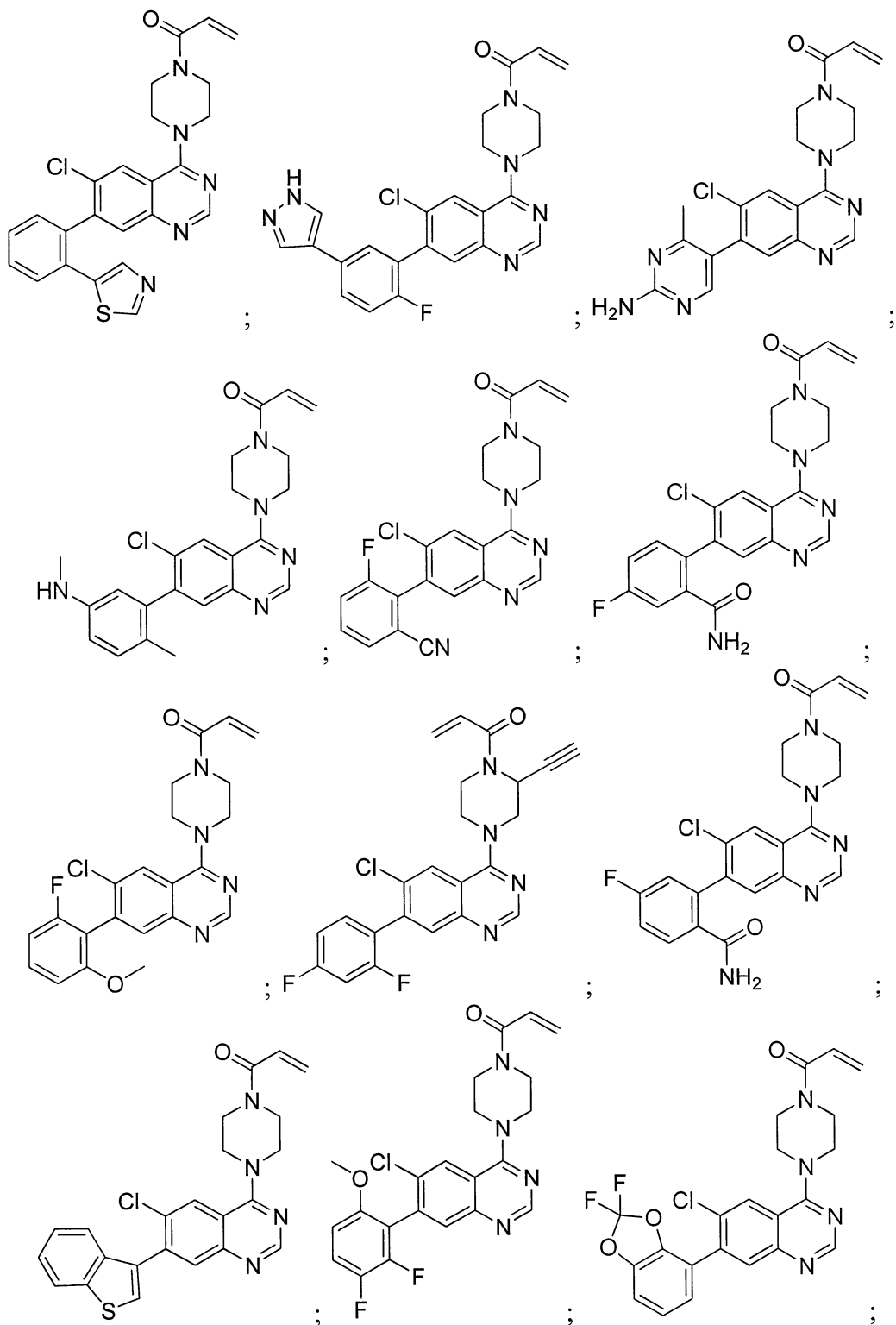


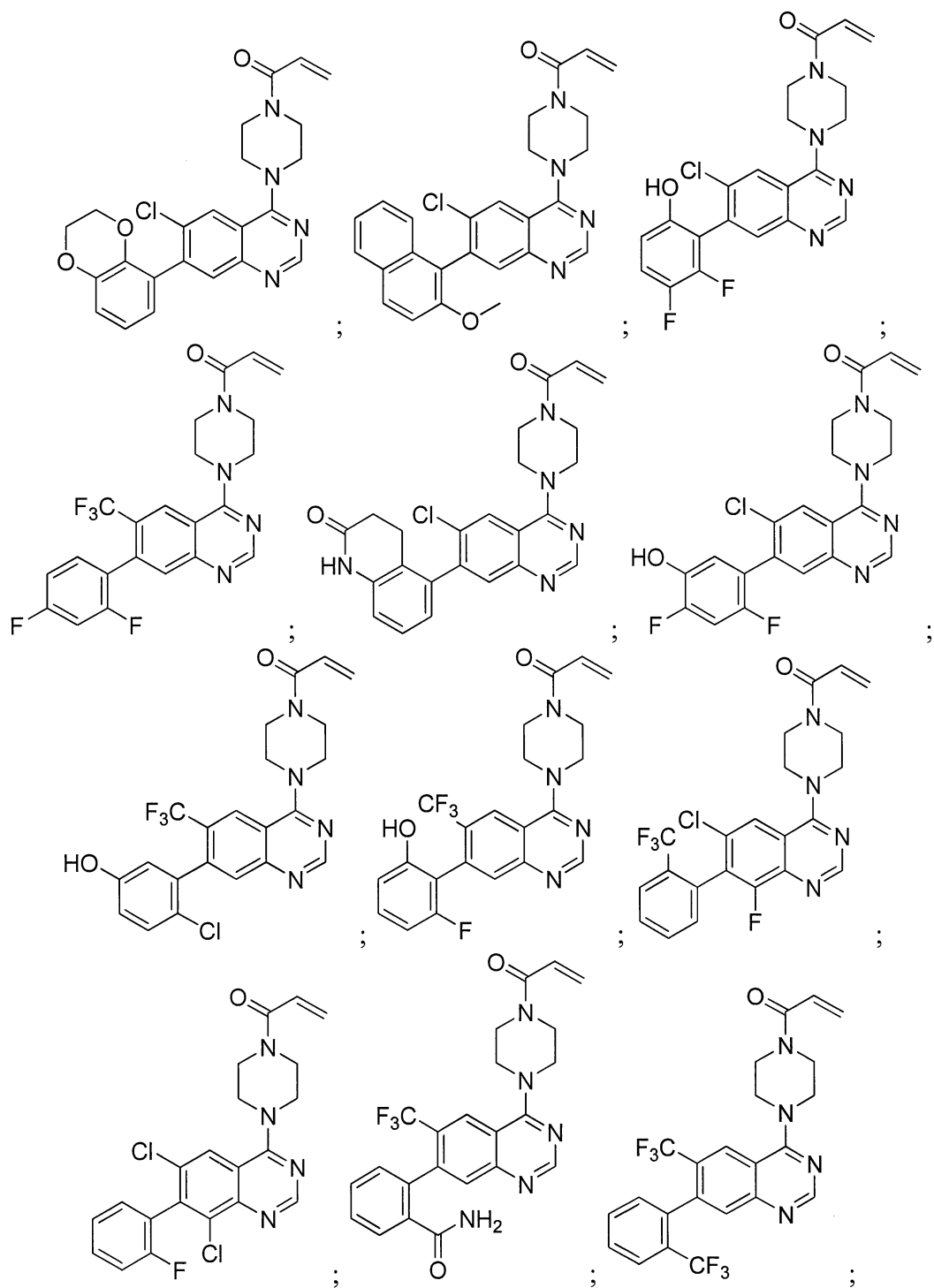


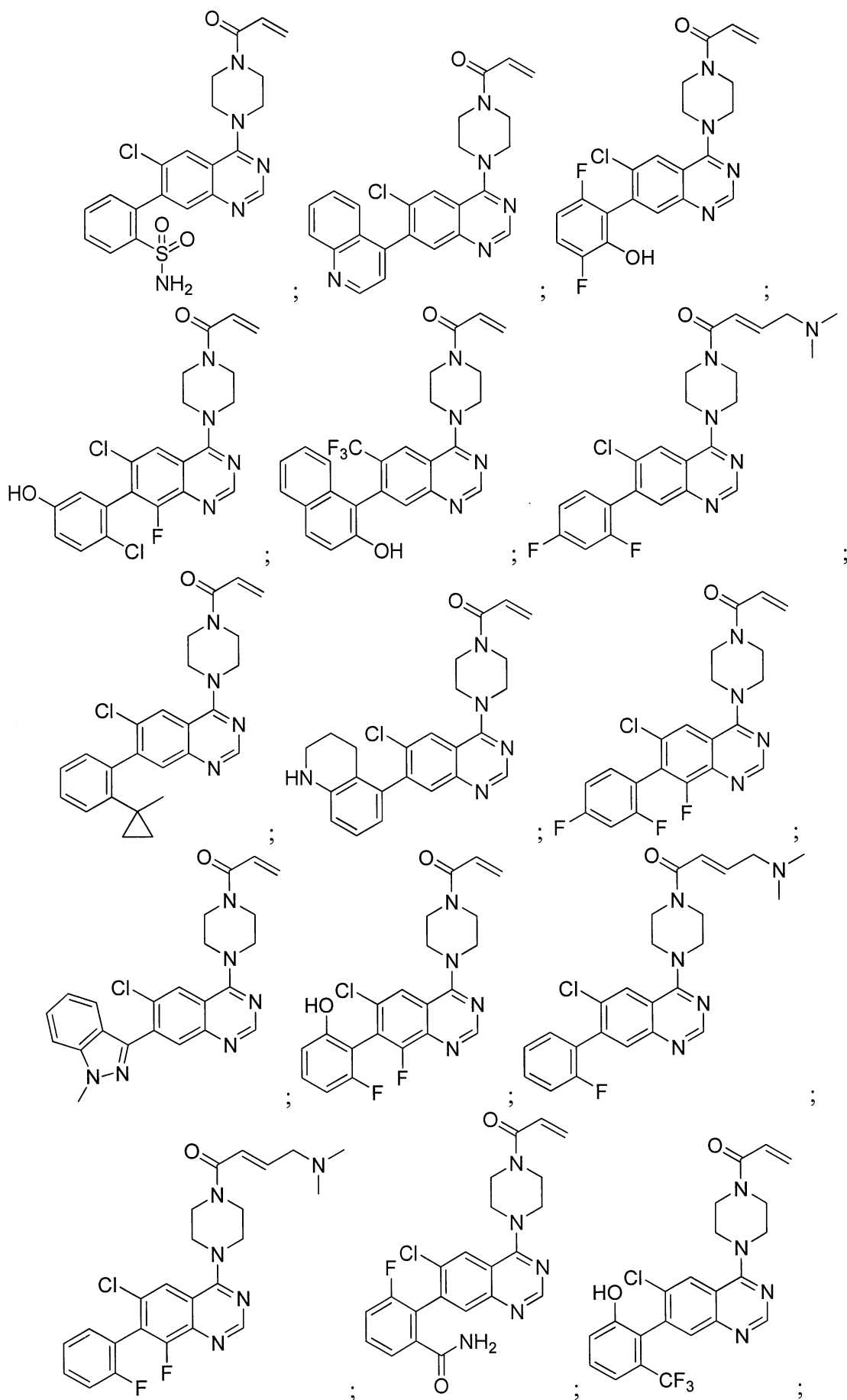


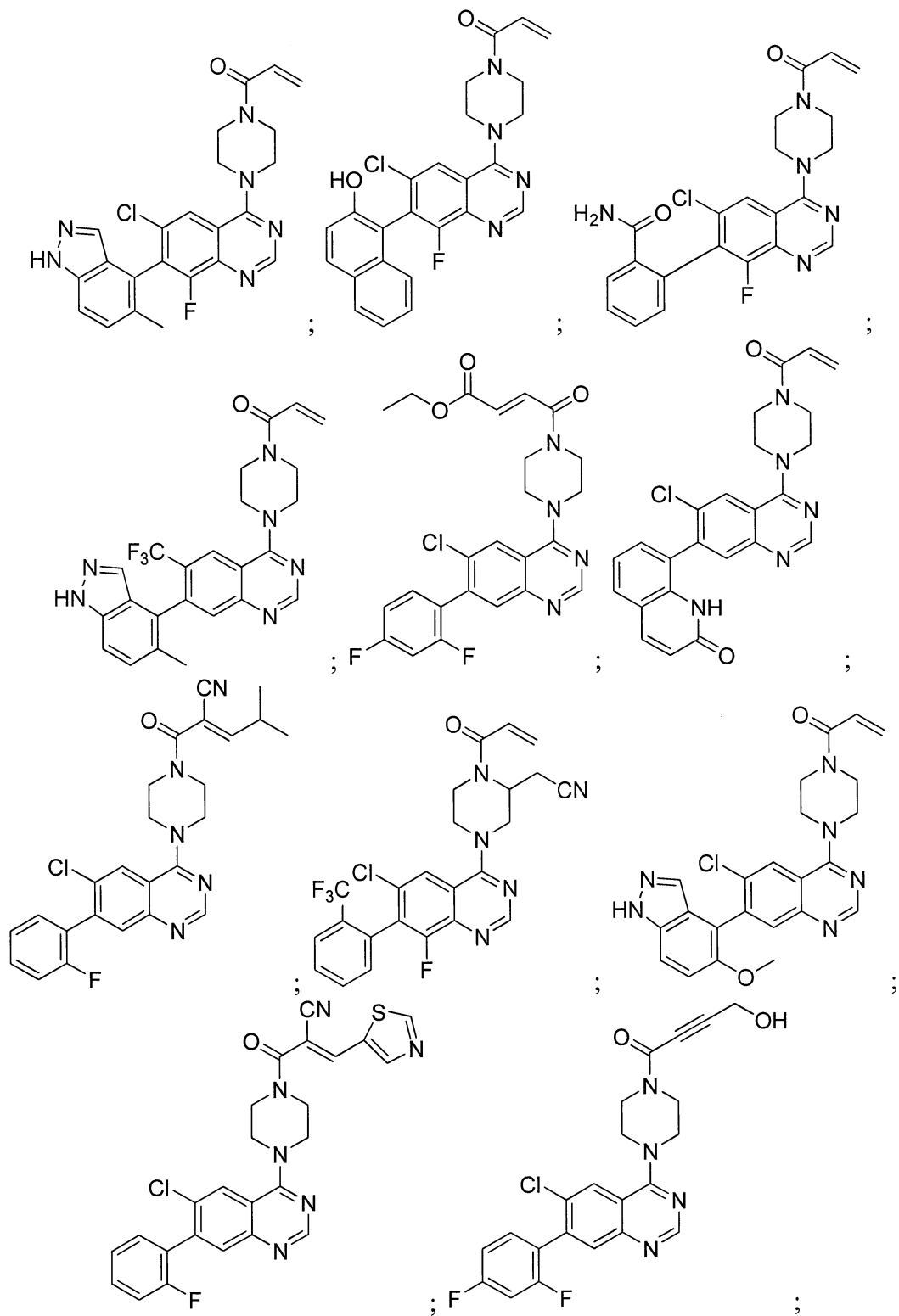


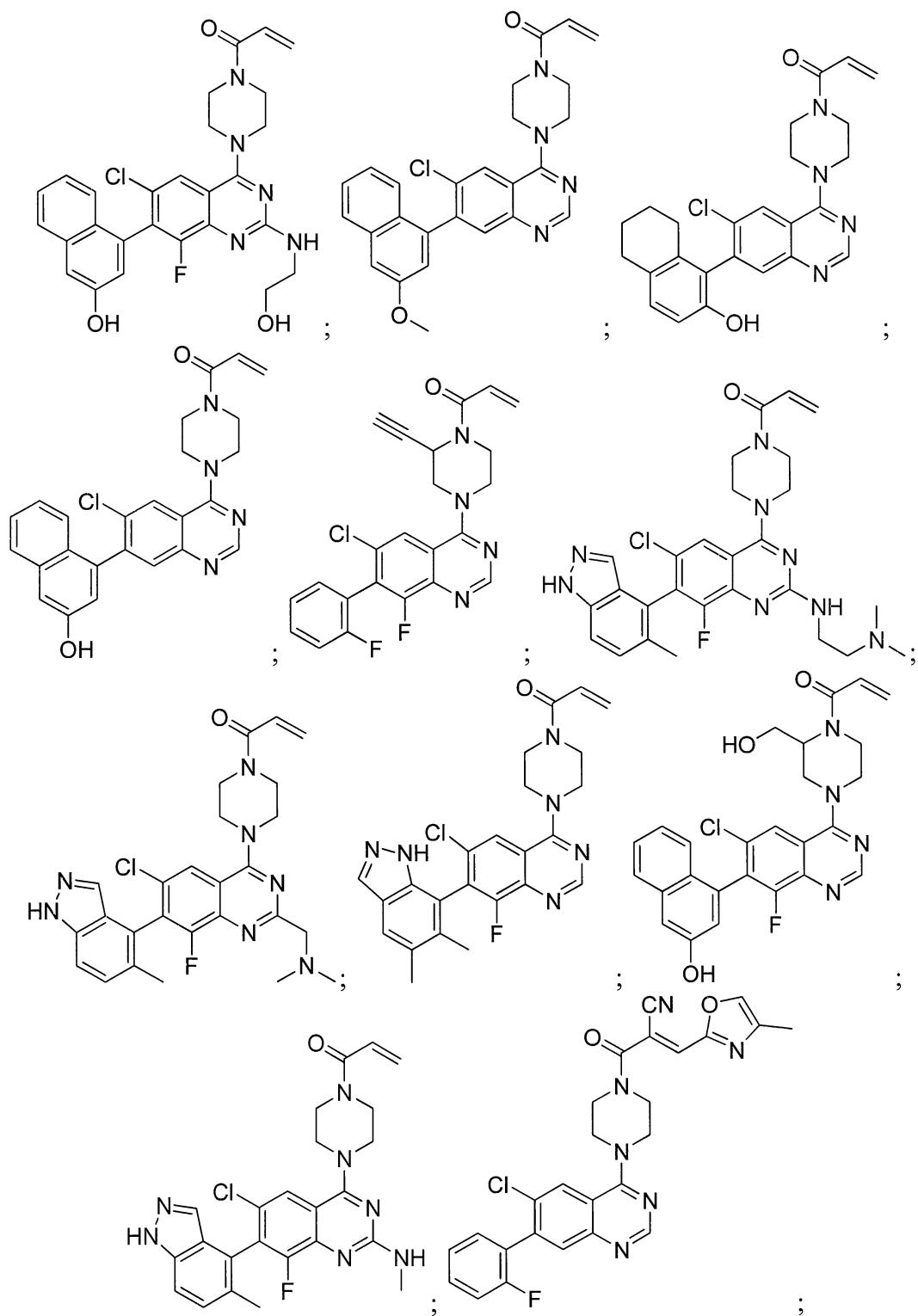


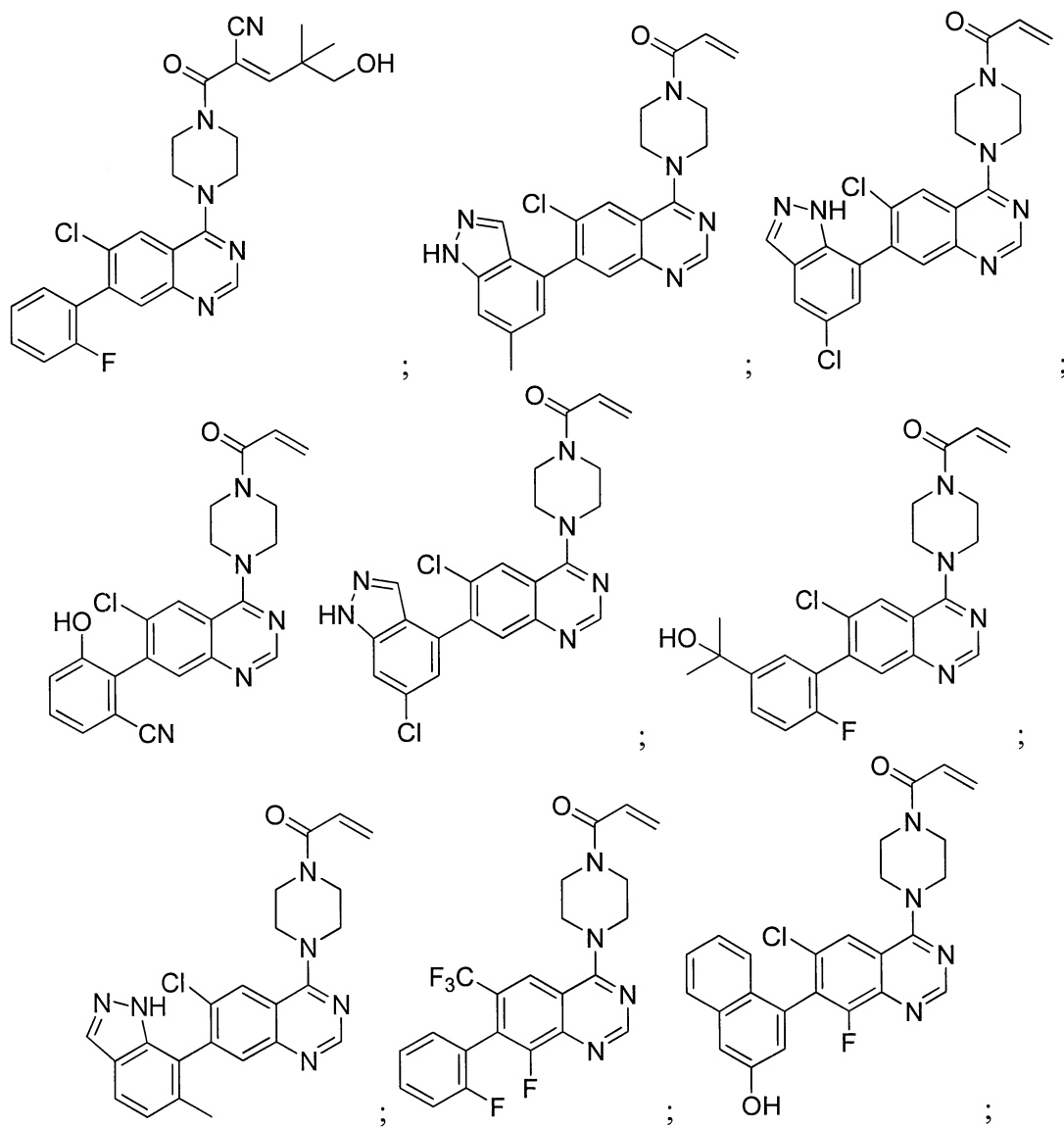


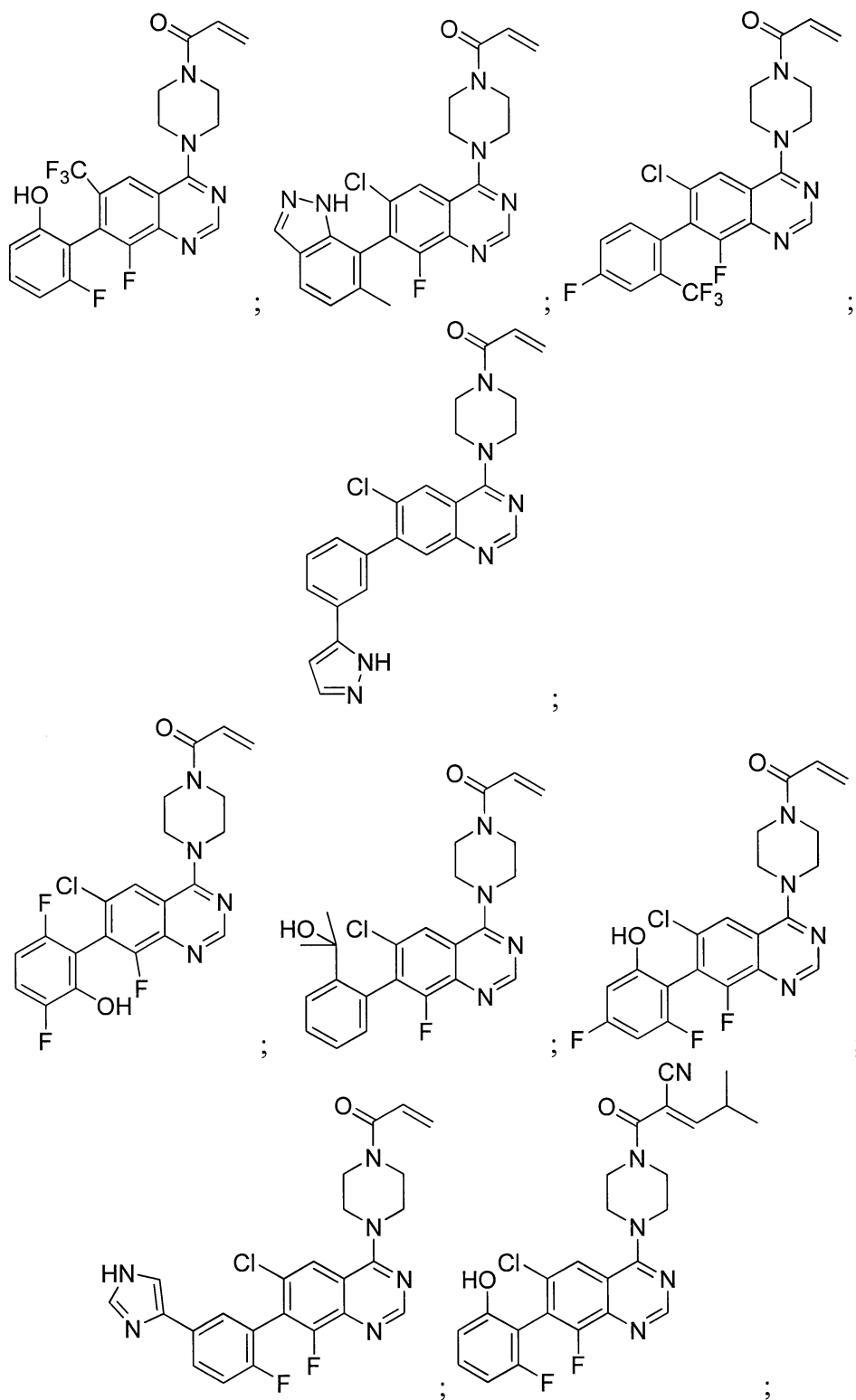


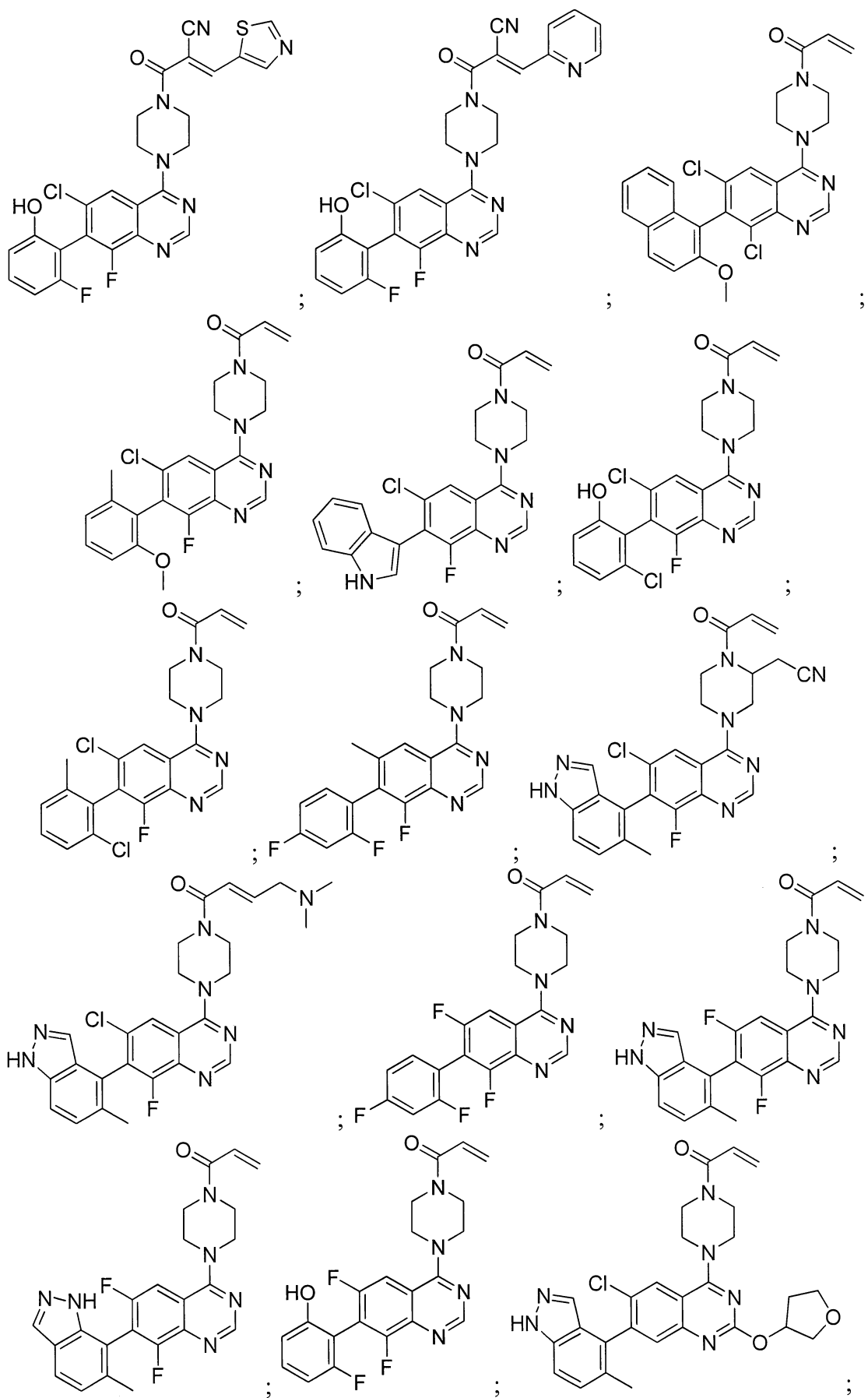


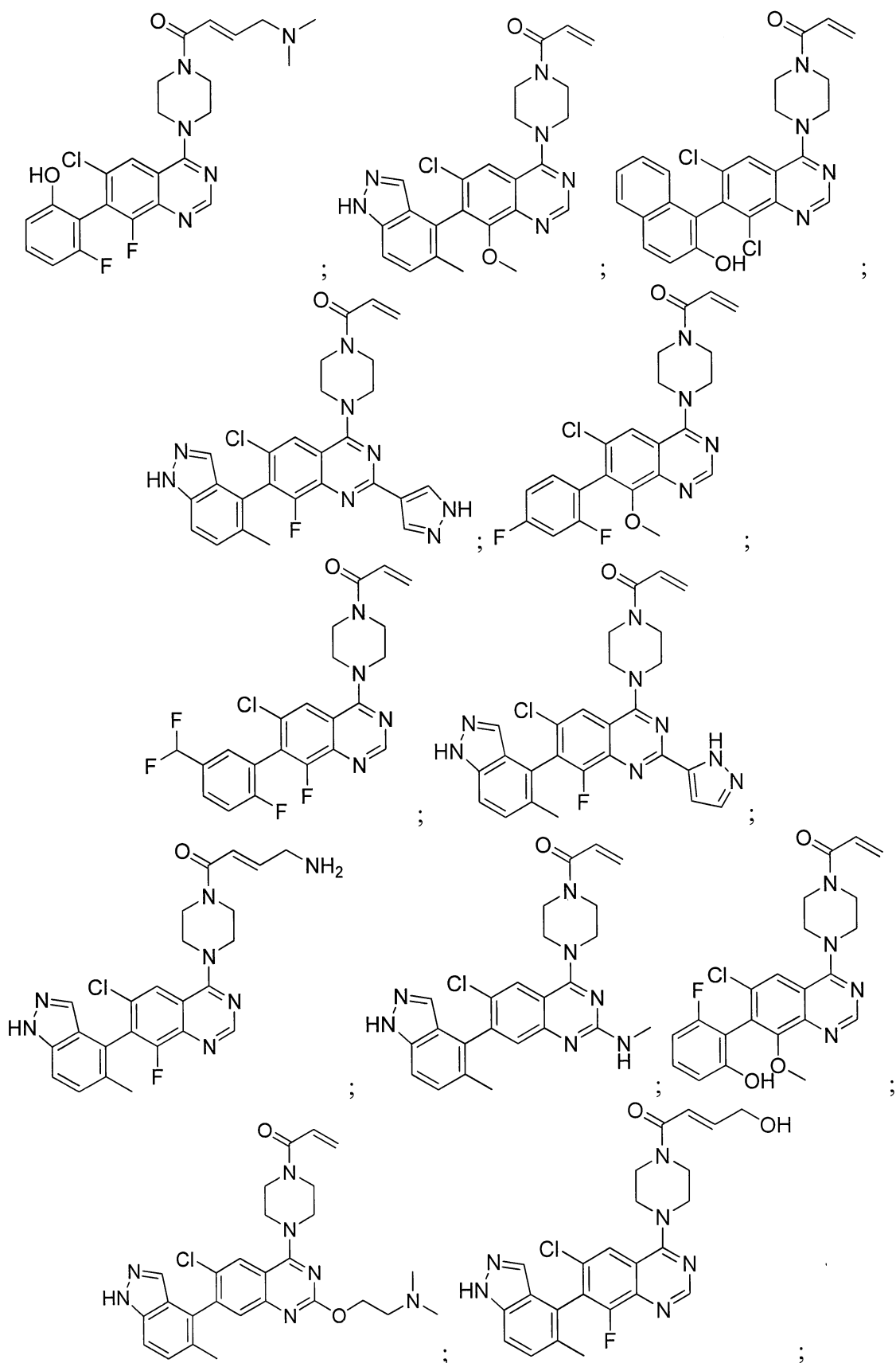


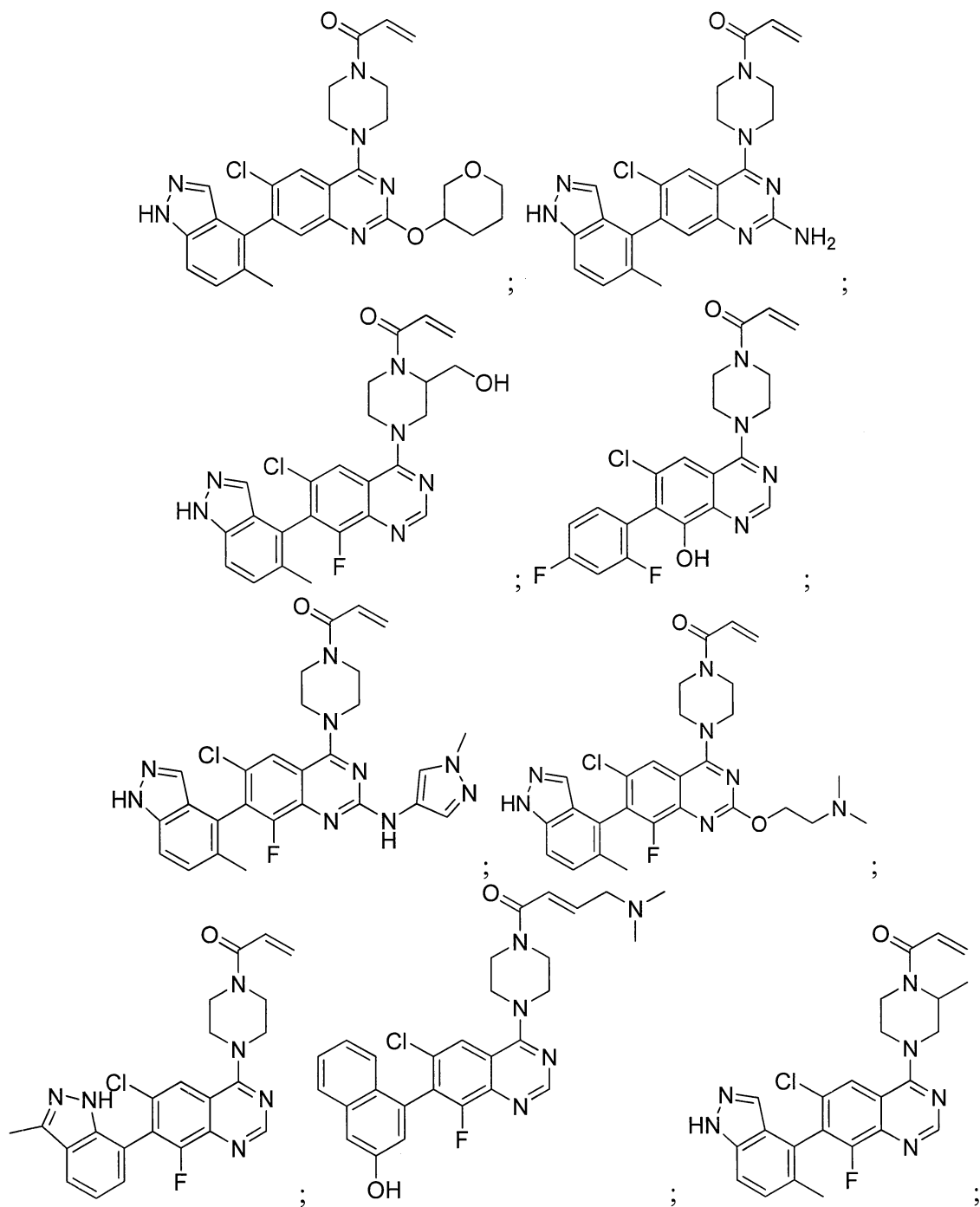


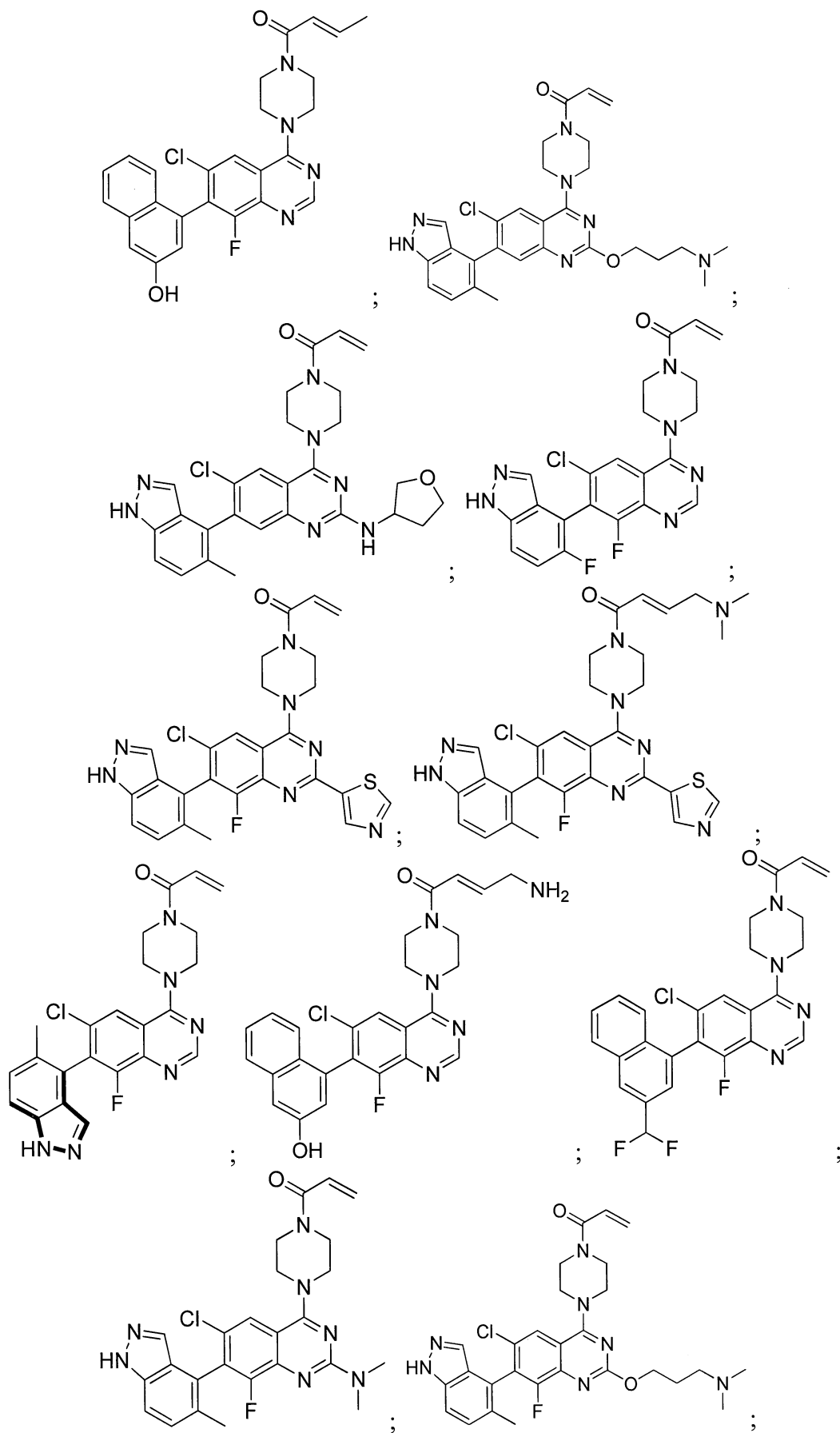


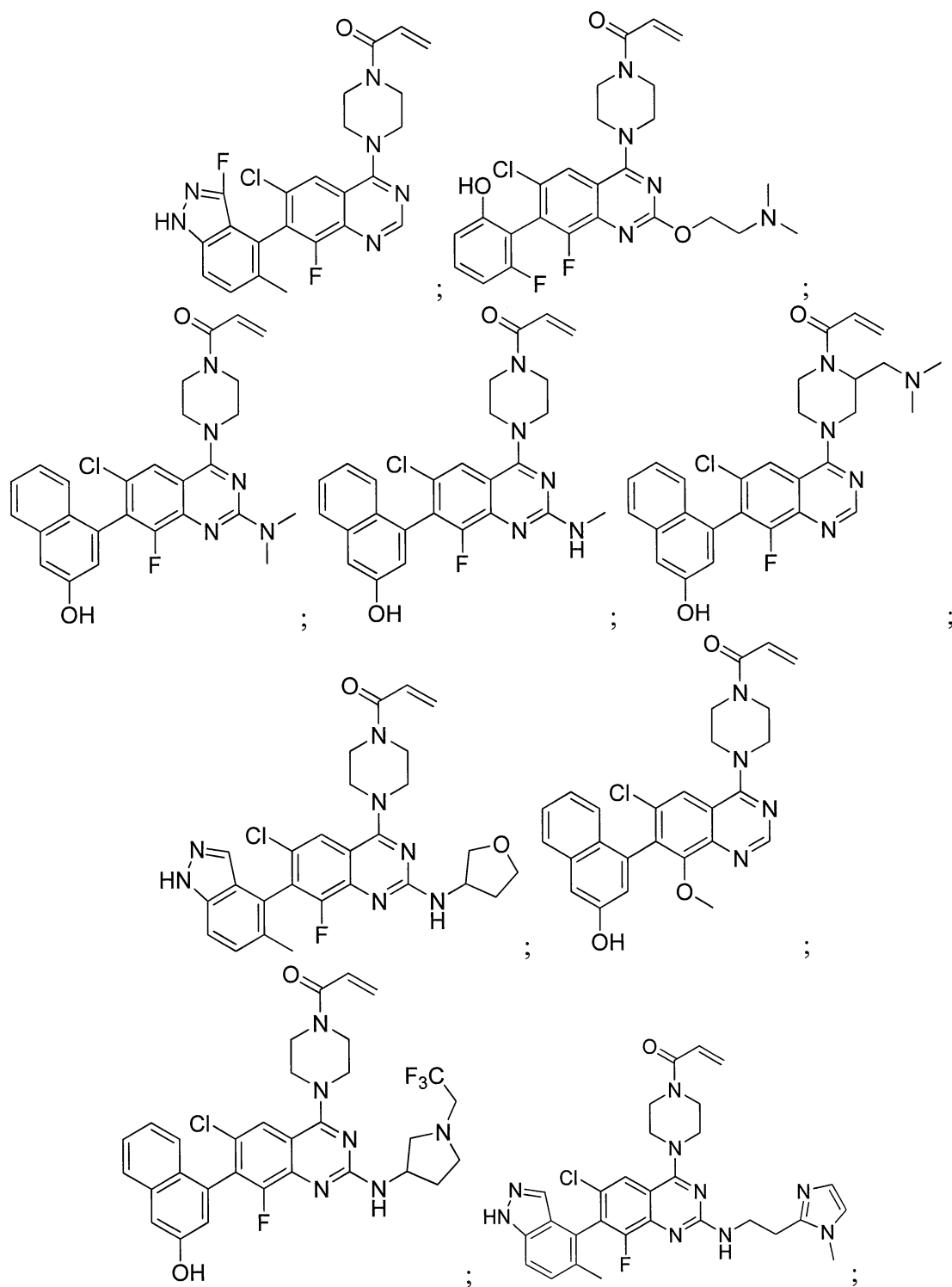


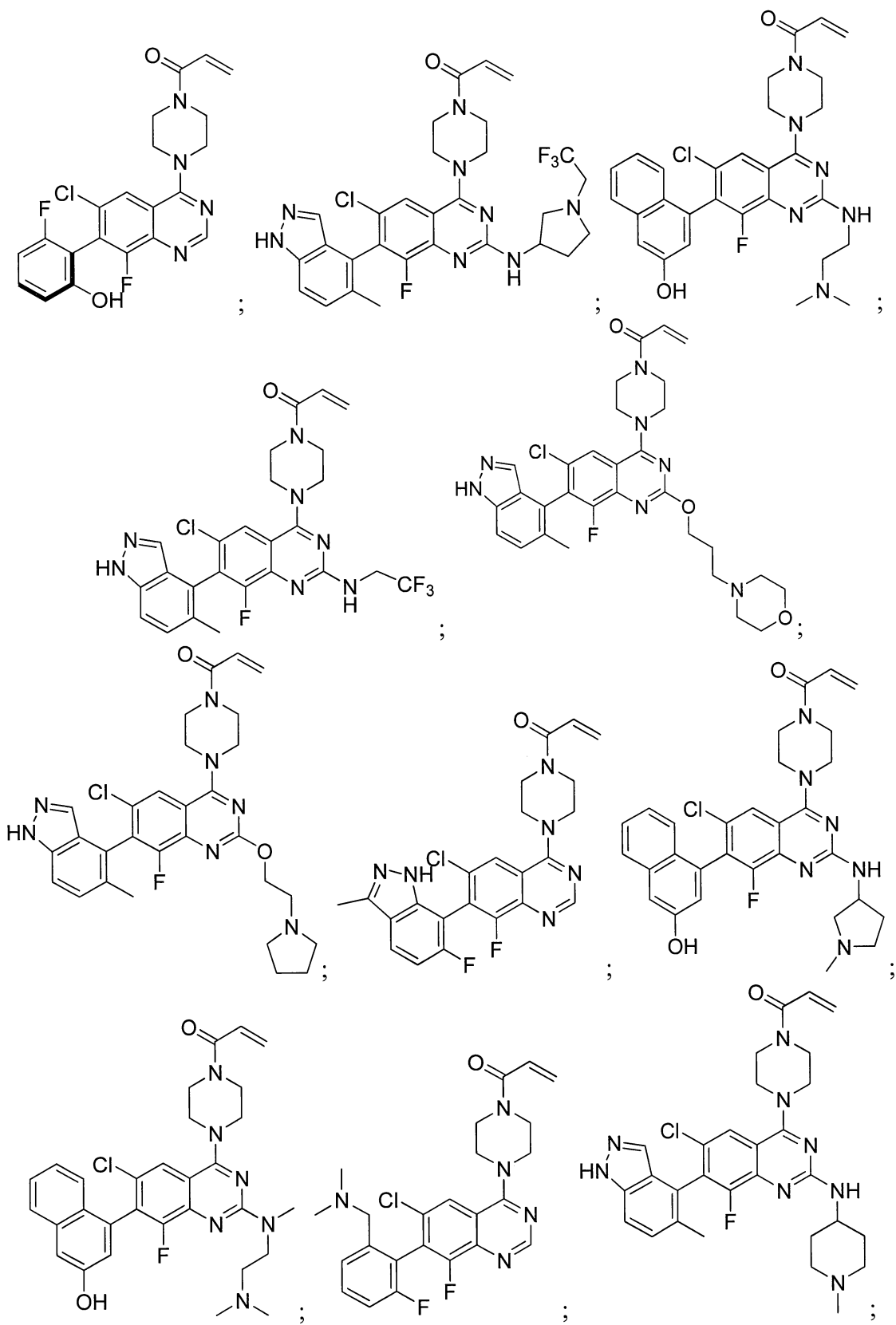


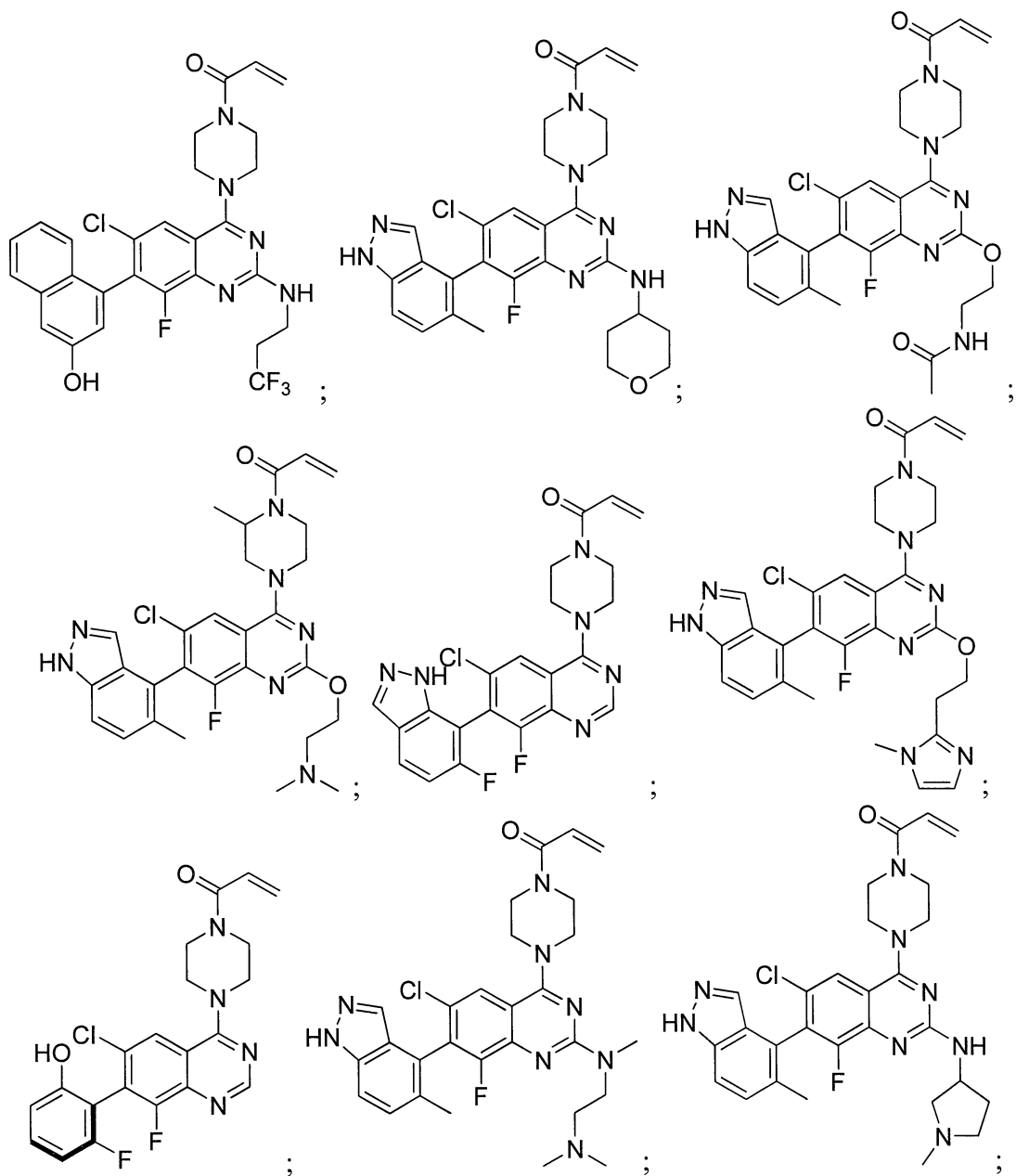


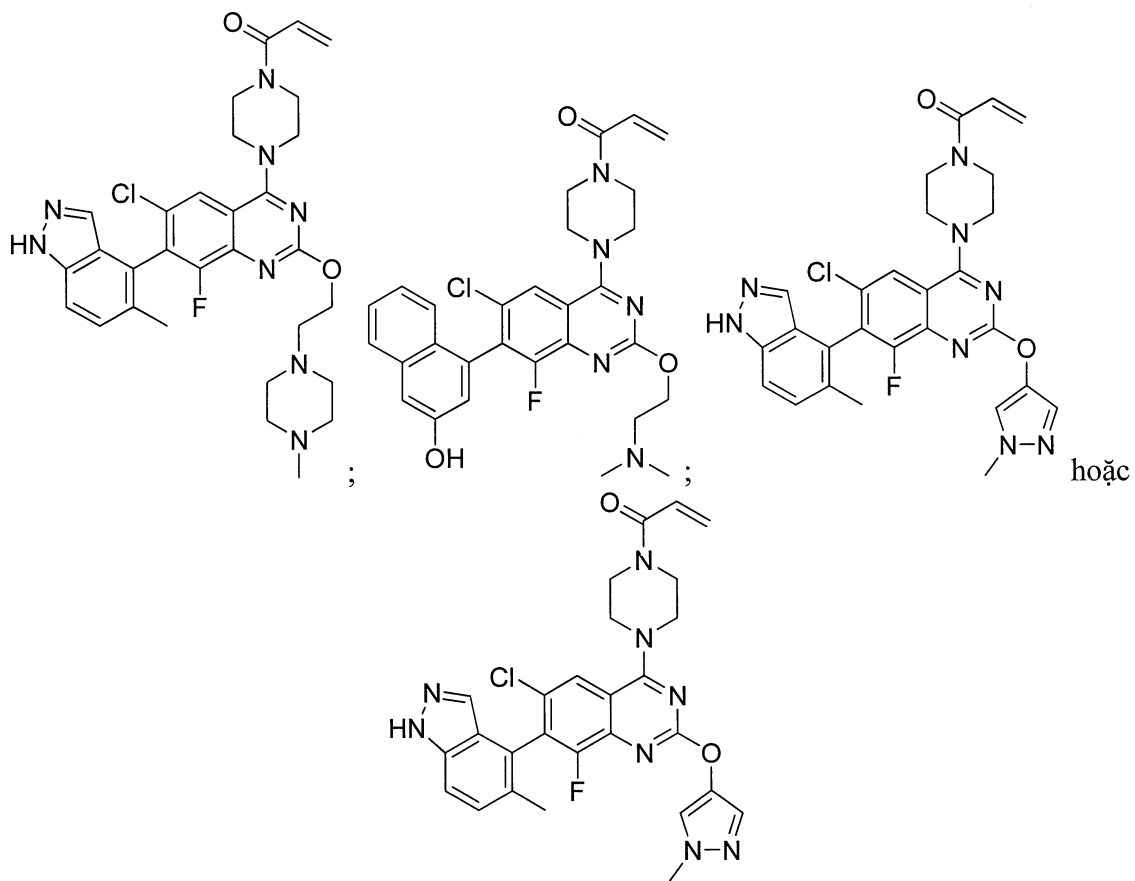












46. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-45 và chất mang được dùng.

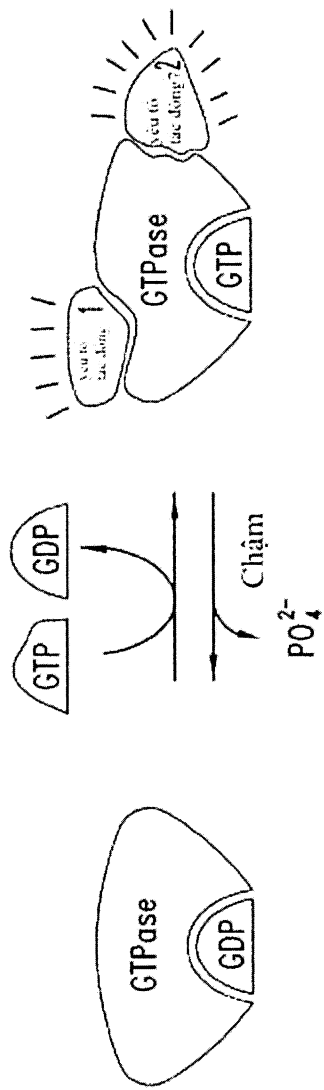


FIG. 1

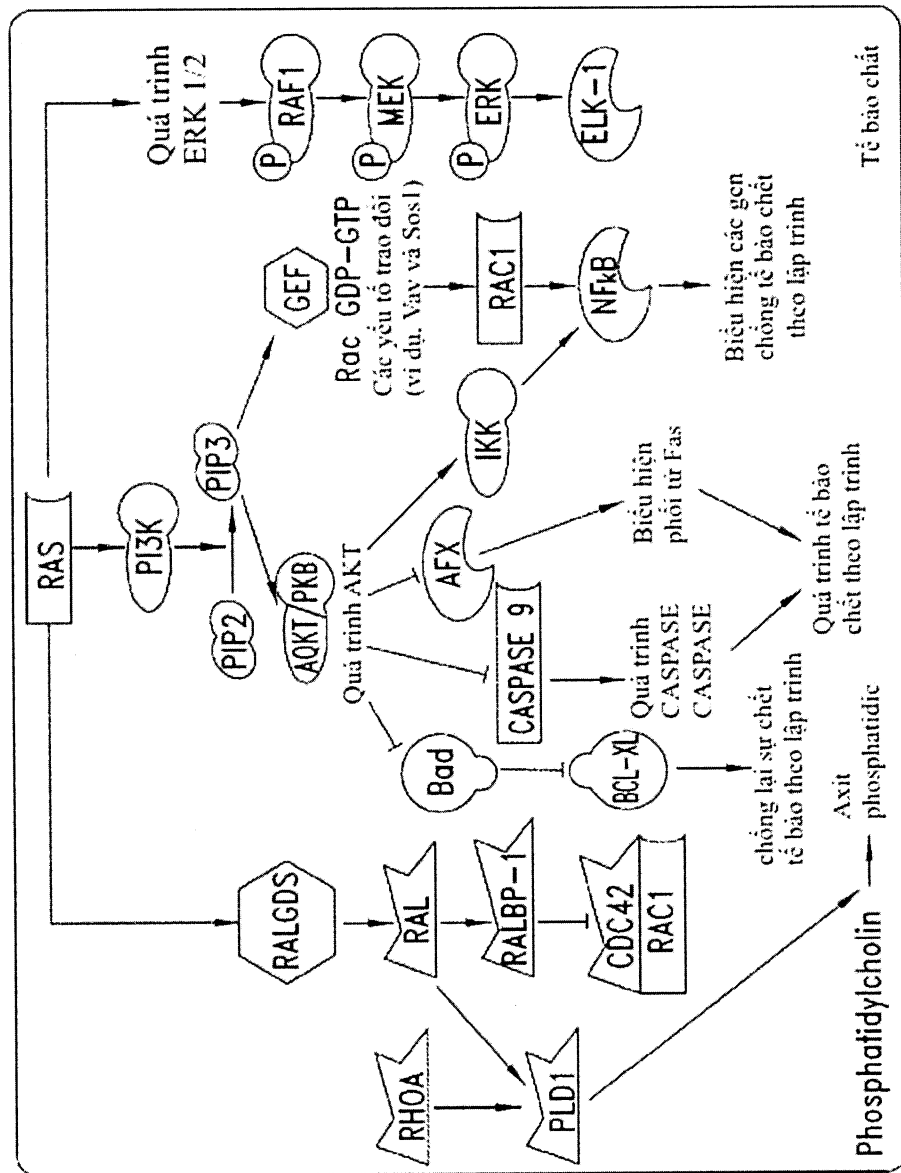


FIG. 2

Gen gây ung thư	Kiểu khối u	Tần suất đột biến tích lũy (Tất cả mọi khối u)
Bcr-Abl	90% CML	<1%
EGFR	10% NSCLC	<5%
ALK	5% NSCLC	<1%
B-Raf	66% U melanin	<5%
Flt3	25% AML	<1%
PI3K α	25% vú; 25% nội mạc tử cung; 15% CRC	15–20%
K-Ras	> 80% Tủy; > 40% đại tràng; > 20% phổi	~20%

FIG. 3